UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE HEPATITIS-B-EPIDEMIE BEI TUBERKULOSTATISCH BEHANDELTEN TUBERKULOSE-PATIENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER HEPATOTOXISCHEN WIRKUNG VERSCHIEDENER TUBERKULOSTATIKA

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
VINCENT SANKAT
aus Guyana

Bonn 1976

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE HEPATITIS-B-EPIDEMIE BEI TUBERKULOSTATISCH BEHANDELTEN TUBERKULOSE-PATIENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER HEPATOTOXISCHEN WIRKUNG VERSCHIEDENER TUBERKULOSTATIKA

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
VINCENT SANKAT
aus Guyana

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Ricken

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-K. Schwabe

Tag der mündlichen Prüfung : 1.7.76

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	5
2. Lebertoxische Tuberkulostatika	7
3. Übersicht über die bisherigen Kenntnisse des Australia-Antigens	12
4. Eigene Untersuchungen und Befunde	24
5. Diskussion	36
6. Zusammenfassung	40
7. Literaturverzeichnis	42

1. Problemstellung

Zahlrieche Medikamente können leberschädigend wirken. Entweder sind sie obligat oder fakultativ hepatotoxisch. Die obligaten Hepatotoxinen haben eine hepatotoxische Wirkung bei allen exponierten Individuen, wobei der Ausmaß der Leberschädigung der Dosierung proportional ist. Die Latenzzeit zwischen der Exposition und dem Auftreten des Leberschadens ist kurz. Eine toxische Hepatose vom Nekrosetyp wird durch diese Substanzen hervorgerufen (50, 139). Die Histologie der Leber zeigt eine feintropfige Verfettung und ausgedehnte zentrolobuläre Nekrosen. Zu dieser Gruppe gehören die chlorierten Kohlenwasserstoffe, Pilzgifte, Schwermetallverbindungen, Zytostatika, Phosphor und Benzolderivate. Klinisch rufen sie Symptome eines schweren Leberschadens (häufig mit Leberkoma) hervor.

Die fakultativen Hepatotoxinen können in zwei Gruppen geteilt werden. Die erste Gruppe zeigt eine toxische Leberschädigung vom Cholostasetyp und die andere Gruppe eine toxische Leberschädigung vom Hepatitistyp. Fakultativ bedeutet, daß Leberschädigung von diesen Substanzen unregelmäßig verursacht wird, wobei der Ausmaß der Leberschädigung nicht dosisabhängig ist. Die Latenzzeit zwischen der Exposition und dem Auftreten eines Leberschadens ist länger als bei dem obligaten Hepatotoxinen und außerdem sehr variabel. Nicht selten werden gleichzeitig Zeichen einer Überempfindlichkeit,z.B. Fieber, Exanthem, Arthralgie und Eosinophilie beobachtet. Bei der Leberschädigung vom Cholostasetyp werden das klinische und das histologische Bild durch die Cholostase beherrscht.

Zu den Substanzen, die eine fakultativ toxische Leberschädigung vom Hepatitistyp bewirken, gehören die Tuberkulostatika insbesondere das Isoniazid und das Rifampicin. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu klinischen Symptome der entzündlichen Leberschädigung mit dem entsprechenden subjektiven Beschwerdebild, physikalischen Befunden wie Lebervergrößerung sowie pathologische Veränderungen der Laborparameter z.B. Bilirubin,

alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH und GLDH. Die histologischen Veränderungen sind denen einer akuten Virushepatitis oft nicht zu unterscheiden. Der Verlauf kann aber auch asymptomatisch sein. In der Regel verschwindet die Hepatitis nach Absetzen der Medikamente.

Auf Grund der klinischen und histologischen Ähnlichkeit der tuberkulostatika-bewirkten Hepatitis mit der Virushepatitis A und B ist eine Unterscheidung zwischen diesen Formen sehr schwierig wenn nicht unmöglich. Deshalb bedeutet als wesentliche diagnostische Hilfe die Bestimmung des Australia-Antigens, bei dessen positivem Ausfall die Diagnose einer Hepatitis mehr im Vordergrund rückt. Die diesbezügliche Literatur der vergangenen Jahre zeigt, daß diese differentialdiagnostische Überlegung bei der Frage der tuberkulostatischen Hepatitis noch nicht beachtet wurde. Auf der anderen Seite gehören gerade tuberkulöse Patienten zu den Gruppen, (Hepatitisanfälliges soziales Milieu, Alkoholabusus, lange stationäre Isolierung) welche eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber den Hepatitis-B-Agens haben sollten.

Die vorliegende Arbeit soll über die Beobachtung einer Hepatitis-B-Epidemie auf einer Tuberkulose-Station berichten. Diese Hepatitis-B-Epidemie ereignete sich zwischen Januar und Mai 1973. Der Erkrankungsnachweis wurde durch entsprechende klinische und laborchemische Parameter und durch das Auftreten des Australia-Antigens durchgeführt. Das Australia-Antigen wurde vom DRK-Institut Hagen (Chefarzt Dr. med. Schneider) seinerzeit nach der Methode der Überwanderungselektrophorese nachgewiesen.

Gerade durch den Nachweise des Australia-Antigens war es möglich die unter Tuberkulosetherapie beobachteten Lebererkrankungen als B-Hepatitiden einzustufen und somit von einer hepatotoxischen Schädigung durch Tuberkulostatika zu trennen. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse und die daraus ergebenden Schlußfolgerungen werden im Folgenden beschrieben und diskutiert. Vorher sollen die hepatotoxischen Tuberkulostatika insbesondere das Isoniazid und das Rifampicin und das Australia-Antigen beschrieben werden.

2. Lebertoxische Tuberkulostatika

a) Isoniazid (INH)

Die Entdeckung des Isoniazid war ein Zufall. 1945 berichtete CHORINE, daß Nicotinamide eine tuberkulostatische Wirkung besaß und diese Eigenschaft wurde von McKENZIE und Mitarbeiter 1948 bestätigt. Die Untersuchung der Verbindungen, die mit Nicotinamid verwandt waren, zeigte, daß viele Pyridine-derivate tuberkulostatische Wirkung besaßen und unter diesen Verbindungen waren INH-ähnliche Verbindungen. Da die Thiosemicarbazone als Tuberkulostatika bekannt waren, wurde das Thiosemicarbazone des Isonikotinaldehyds als erste synthetisiert und studiert. Das Ausgangsmaterial für die Synthese war das Methylester der Nikotinsäure und das erste Zwischenprodukt war das Isonikotinylhydrazine (Isoniazid). Die interessante Geschichte dieser Studien wurde von FOX zusammengefasst (33,34).

In vitro ist INH sowohl tuberkulostatisch als auch tuberkulozid. Die minimale Hemmkonzentration ist o,o25 bis o,o5 ug/ml. Auch bei hohen Konzentrationen wird das Wachstum von M. tuberculosis nicht gehemmt. Die Bakterien teilen sich ein oder zweimal bevor die Teilungsvorgänge gehemmt werden (BARCLAY et al. 1953) (9). Isoniazid wirkt nur gegen proliferierende Tuberkelbakterien; "ruhende" Mykobakterien zeigen normales Wachstum und Teilung wenn sie von dem Medikament entfernt werden. (SCHAEFER 1954) (115). Die tuberkulostatische Wirkung von Isonicotinsäurehydrazid äußert sich in einem Verlust der Säurefestigkeit der Tuberkelbakterien und bewirkt morphologische Veränderungen der Keime (MIDDLEBROOK 1952) (92). Das Medikament dringt durch die Zellwände durch und ist genauso effektiv gegen intrazellulär gelegene Bakterien wie Bakterien in Kulturmedien (82).
INH, wenn oral verabreicht, wird leicht resorbiert und die höchste Plasmakonzentration tritt nach 1 bis 2 Stunden auf. Nach etwa 6 Stunden fällt die Plasmakonzentration auf 5o% oder weniger. Die Halbwertzeit ist bei Leberschaden höher.

Das Medikament wird hauptsächlich von der Niere ausgeschieden. Patienten konnten in zwei Gruppen eingeteilt werden je nachdem wie sie das INH metabolisieren. In einer Gruppe wird die gesamte Dosis als freies INH und seine Metabiliten (Hydrazone, Acetylisoniazid und Nikotinsäure) im Urin ausgeschieden, während in der anderen Gruppe nur 38% bis 84% der Dosis im Urin ausgeschieden wird. Dabei ist die Menge an Acetylisoniazid niedriger als in der ersten Gruppe.

Die Inaktivierung des Medikamentes erfolgt hauptsächlich durch Acetylierung in der Leber. Das Maß der Acetylierung ist wahrscheinlich genetisch fixiert (EVANS et al. 196o; SUNHARA et al. 1961) (31, 127).

1952 berichteten RUBIN und Mitarbeiter erstmals über Leberverfettungen bei nicht tuberkuloseinfizierten Hunden, die nach INH-Gaben eintraten (17,5 mg und 25 mg INH/Kg. Körpergewicht täglich) (111). Diese Veränderungen waren nach Ansichten der Verfasser reversibel. RENOVANZ und SCHATTMANN (1953) berichteten von Leberverfettungen bei gesunden Meerschweinchen die 5o mg INH/Kg. Körpergewicht täglich bekamen (1o7). McKENNIS und Mitarbeiter wiesen nach, daß eine einmalige Verabfolgung von 1oo mg und 2oo mg INH/Kg. Körpergewicht Leberverfettungen bei nicht infizierten Kanninchen hervorruft (9o).
FUST und STUDER konnten im therapeutischen Tierversuch (Kanninchen) bei Dosierungen von 2o mg/Kg Körpergewicht pro Tag gegeben über lange Zeit (283 und 499 Tage) fettige Degeneration der Lebern nachweisen (39). FUST fand bei Prüfung der "chronischen Toxizität" von INH an jungen männlichen Ratten, die während 13 Wochen im Futter o,o1, o,o5, o,2 oder o,5 % Rimifon erhalten hatten, "leichte parenchymatöse Degeneration von Leber, Nieren und Hoden." Bei niedrigen INH-Dosierungen im Tierversuch waren Leberveränderungen nicht nachzuweisen (38).

Bei der üblichen Dosierung von 3 bis 5 mg INH/Kg Körpergewicht pro Tag sind keine Nebenerscheinungen von vielen Autoren beobachtet worden (3O, 66, 111). Bei Extremfällen von Überdosierung (meistens Suizide) fanden GRIMMINGER, OTTO und KRÜGER-THIEMER makroskopisch und histologisch fettige Degeneration der Leber (48, 1OO, 69).

Die neuesten Untersuchungen zeigten, daß toxische Nebenwirkungen einer Isoniazid-Chemoprophylaxe seitens der Leber meist in der ersten Woche auftreten und in ca. 1o% der Fälle zu erwarten sind (56, 123). Die Symptome (Müdigkeit, Anorexie, Frösteln, Fieber, Nausea, Erbrechen, dunkler Urin, Gelbsucht) sind den Symptomen der Hepatitis ähnlich (94, 95, 96). Auch die Histologie zeigt keinen Unterschied zwischen einer infektiösen Hepatitis und einem INH-Leberschaden (8, 134).

Das Auftreten einer INH-assozierten Hepatitis ist nicht vorauszusehen. Ein Risikofaktor scheint aber das Alter zu sein, denn bei Kindern tritt diese Erkrankung nicht auf. Nach einigen Autoren ist die Ursache eine Hypersensibilisierung, da sie bei einigen Fällen Zeichen einer Allergie beobachtet haben (Urticaria, Erythem, Eosinophilie) aber DOVE et al. konnten ihre Hypothese experimentell nicht bestätigen, denn sie konnten die Transformation von Lymphocyten in vitro durch Phytohaemagglutinin bei 14 an INH-assozierter Hepatitis erkrankten Patienten nicht demonstrieren (2,7,28,53,1o8).

GARIBALDI et al. (1972) konnten das Australia-Antigen bei sechs Patienten mit INH-assozierter Hepatitis nicht nachweisen (4O). DOVE et al. (1972) untersuchten die Seren von 14 Patienten, die an INH-assozierter Hepatitis erkrankt waren, auf das Australia-Antigen. Mit Hilfe der Komplementfixationstest, der Immunelektrophorese und der Hämagglutination konnten sie das Australia-Antigen bei keinem Patienten nachweisen. BAILEY et al. (1973) fanden das Australia-Antigen nur bei einem Patienten (13 von 18 Patienten wurde auf das Australia-Antigen untersucht) der nach INH-Chemoprophylaxe erhöhte Transaminasen hatte.

BAILEY et al. konnten 4 Stadien der INH-induzierten Hepatitis erkennen. Im ersten Stadium waren die Transaminasen nur vorübergehend erhöht. Die alkalische Phosphatase und das Bilirubin im Serum waren normal und die Patienten waren asymptomatisch. Nach weiterer Behandlung mit INH sanken die Transaminasen auf normale Werte.

Im zweiten Stadium bestand eine persistierende Erhöhung der Transaminasen. Die alkalische Phosphatase und das

Bilirubin im Serum waren normal. Bis auf eine Patientin, die Nausea hatte, waren alle 16 Patienten asymptomatisch.

Im dritten Stadium waren die Transaminasen hoch und entweder war die alkalische Phosphatase oder das Bilirubin oder beide hoch. Die Patienten waren nicht ikterisch und hatten keinen dunklen Urin. In diesem Stadium besteht eine schwere subklinische hepatopathie.

Im Stadium 4 zeigten die Patienten Symptome eines Leberschadens. Die klinische, laborchemische und histologische Befunde waren von einer Virushepatitis nicht zu unterscheiden (10).

b) Rifampicin (RMP)

Im Jahre 1957 isolierte eine Forschergruppe von Lepetit (Mailand) eine neue Streptomycesart, den Streptomyces mediterranei. Dieser Pilz erzeugte in flüssigen Nährböden unter normalen Fermentationsbedingungen ein Gemisch von 5 Antibiotika. Das Gemisch erhielt den Namen Rifamycin (120).

Die erste Substanz dieser Gruppe, die klinisch angewendet werden konnte, war das Rifamycin SV, das in vitro gegen grampositive Erreger und Mykobakterien sehr wirksam war. Leider war diese Substanz nur parenteral wirksam und wurde sehr schnell von der Leber in die Galle ausgeschieden. Die Konzentration im Blut und im Gewebe waren deshalb niedrig und ihre Wirkung gegen Mykobakterien in vivo war enttäuschend. Durch Abwandlung des Rifamycin SV-Molekuls konnten MAGGI et al. Hunderte von neuen Verbindungen synthetisieren. Unter diesen Verbindungen war das vielversprechende Rifampicin (84,85).

Rifampicin ist chemisch ein 3-(4-methyl-1-piperazinyl-iminomethyl) Derivat des Rifamycin SV. Es ist oral applizierbar und wird langsamer als das Rifamycin SV hauptsächlich in die Galle als Desacetylrifampicin ausgeschieden (83).

Rifampicin hemmt die RNA-Polymerase und wirkt bakterizid. Es besteht keine Kreuzresistenz von Rifampicin und anderen Tuberkulosemitteln. Nach einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag oral

wird eine therapeutisch wirksame Konzentration etwa 24 Stunden aufrechterhalten (6, 37).

Für Laboratoriumstiere ist Rifampicin wenig toxisch (67). Erst nach der Verabreichung von 25 - 5o mg RMP/Kg Körpergewicht pro Tag zeigten Hunde erhöhte Transaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase im Serum. Affen konnten bis 75 mg/Kg Körpergewicht pro Tag 6 Monate lang gut tolerieren. Nur ein von 29 Affen zeigte eine erhöhte alkalische Phosphatase als er eine Dosierung von 1o5 mg/Kg Körpergewicht pro Tag bekam. Ratten konnten eine Dosis von 1oo mg pro Tag 6 Wochen lang gut vertragen. Nach einer Dosierung von 4oo mg RMP/Kg Körpergewicht pro Tag wurden die Tiere ikterisch und die Lebern zeigten fettige Degeneration (36, 1o1).

Lebertoxizität durch Rifampicin allein wurde nur von wenigen Autoren beobachtet (52,56,141). LUKINOVICH und BARONTI und NITTI gerichteten, daß ihre Patienten 9oo mg Rifampicin /Kg Körpergewicht pro Tag ohne Lebertoxizität tolerieren konnten (81, 99). KONIETZKO berichtete von einem Patienten, der 9 g Rifampicin eingenommen hatte, ohne wesentliche lebertoxische Nebenwirkungen zu bekommen (65).

Nach einigen Autoren treten Nebenwirkungen hinsichtlich der Leber nach Therapie mit Rifampicin öfter bei Patienten mit vorgeschädigten Lebern auf (2O,54,76,93). Diese Nebenwirkungen äußern sich hauptsächlich in einer Erhöhung der Transaminasen, die sich im Allgemeinen rasch nach Absetzen des Medikamentes normalisieren (47,75,119,135). Manche Autoren berichten von einer Normalisierung trotz Fortsetzung der Therapie mit Rifampicin (4,24,64,88).

Die leberschädigende Wirkung des Rifampicins ist bei der Kombinationstherapie größer. Das Risiko einer Lebertoxizität ist zum Beispiel höher wenn Rifampicin mit Isonikotinsäurehydrazid kombiniert wird (32,58,97,1o6,127). MARCHE et al. beobachteten eine toxische Hepatitis mit Zytolyse bei der kombinierten Behandlung mit RMP und INH (86). Die ersten Symptome waren Appetitlosigkeit und dyspeptische Beschwerden. Tödliche Fälle mit Ikterus durch INH und RMP

wurden hauptsächlich in der französischen Literatur beschrieben (19,20,25,46,77). Nach einigen Autoren tritt die lebertoxische Wirkung häufiger bei langsamen Acetylator-Typen auf (73, 125).

Ethambutol (EMB), Capreomycin (CM) und Streptomycin (SM) wirken nicht hepatotoxisch (136).

3. Übersicht über die bisherigen Kenntnisse des Australia-Antigens

Im Jahre 1885 berichtete LURMANN in der Berliner Klinischen Wochenschrift über die erste Epidemie von Hepatitis, die durch Serum übertragen wurde. Diese Epidemie trat bei einer Massenimpfung gegen Pocken der Arbeiter der Weser AG in Bremen auf. Nach der Einführung von Salvarsan in der Therapie der Geschlechtskrankheiten wurden viele Epidemien von Gelbsucht beobachtet, die nicht mittelbar von der Lebertoxizität des Salvarsans sondern wahrscheinlich durch den Hepatitis-B-Virus hervorgerufen wurden. Ähnlich waren die Fälle von Gelbsucht nach Gelbfieber-Impfungen. Eine große Epidemie von Serumhepatitis ereignete sich 1942, als 28ooo amerikanische Soldaten nach Gelbfieber-Impfungen an Gelbsucht erkrankt waren und davon 6o verstarben. Bald auch wurde erkannt, daß die Serumhepatitis vor allen Dingen durch Bluttransfusionen übertragen wurde (146).

Seit 1961 untersuchten BLUMBERG, ALLISON und Mitarbeiter Blutproben von polytransfundierten Patienten mit der Agargel-Doppeldiffusions Methode nach Ouchterlony, um die Bildung von präzipitierenden Antikörpern gegen Serumproteine und Fremdsubstanzen des Spenerblutes festzustellen (13). Nach der Entdeckung vererbter antigenetischer Unterschiede bei den ß-Lipoproteinen (Ag-System) fanden sie ein neues anderartiges Antigen, das sie "Australia-Antigen" nannten, da es zuerst im Blut eines australischen Ureinwohners beobachtet wurde (15). Dieses Antigen wurde häufig in Seren von Patienten mit

akuter Leukämie gefunden und es wurde vorgeschlagen, daß die Anwesenheit des Australia-Antigens für die Früherkennung von Leukämie signifikant sei.

Es ist bekannt, daß Patienten mit Down-Syndrom häufig an Leukämie erkranken, und bis zu 3o% der Seren von solchen Patienten ergaben einen positiven Nachweis von Australia-Antigen (14,91,128). Einer von Blumberg´s Patienten, der zunächst kein Antigenträger war, aber später Australia-Antigen-positiv wurde, wurde weiter untersucht. Lebertests und eine Leberbiopsie zeigten, daß der Patient eine Hepatitis gleichzeitig mit dem Auftreten des Australia-Antigens in seinem Serum bekam. Im selben Jahr (1966) erkrankte eine von Blumberg´s Assistentinnen an Hepatitis und das Australia-Antigen konnte nur an einem Tag nachgewiesen werden (14). Danach wurden Patienten mit Virushepatitis auf das Australia-Antigen untersucht und das Antigen wurde in 1o,4% der Fälle gefunden (16). Spätere Beobachtungen zeigten eine enge Beziehung zwischen dem Australia-Antigen und der Serum-Hepatitis und es begann eine neue Ära in der Hepatitis-Forschung.

Die Entdecker des Australia-Antigens bezeichneten es in der abgekürzten Form als Au (15). Im Verlauf weiterer Untersuchungen mit modifizierten Methoden wurden zusätzliche, sehr nahe verwandte oder identische Antigene gefunden, so von PRINCE das SH-Antigen und von GOCKE und KAVEY das "Hepatitis-Antigen" (1o3,45). Um die Nomenklatur zu vereinheitlichen wählte man schließlich die Bezeichnung "Hepatitis-assoziertes Antigen (HAA) (89).

Obwohl ein statistischer Zusammenhang zwischen dem HAA und der Serumhepatitis besteht, ist bis jetzt der Nachweis nicht ausreichend sicher gelungen, daß das HAA der Erreger dieser Krankheit ist. Im Blut tritt das HAA einige Tage vor oder gleichzeitig mit dem Transaminasenanstieg auf, aber die Dauer der Antigenämie ist unterschiedlich (41, 71). Sie braucht nur einen oder zwei Tage zu dauern. Normalerweise erreicht sie ein Maximum gleichzeitig mit dem Beginn der klinischen Symptomatik und danach sinkt sie langsam ab. Die Antigenämie dauert 6 bis 12 Wochen, je nachdem wie empfindlich

die Nachweismethode ist. Weder die Menge noch die Persistenz des Antigens hat einen Einfluß auf die Aktivität der Serumtransaminasen. Patienten mit Serumhepatitis, die anfangs Antigen im Serum haben, können anhaltende abnorme klinische und histologische Befunden, ohne daß das Antigen später im Serum nachzuweisen ist.

Die Antigenämie kann persistieren, ohne daß das Individuum klinische Symptome der Hepatitis zeigt. Das Beispiel eines Blutspenders, der 2o Jahre Antigenträger war, wurde von ZUCKERMANN und TAYLOR beschrieben. 1957 wurde dieser Mann als ein Träger der Serumhepatitis identifiziert. Später wurde festgestellt, daß dieses Serum HAA enthielt. Frische Serumproben, die 1968 und 1969 von diesem scheinbar gesundem Mann gewonnen wurden, waren HAA-positiv. In diesem Fall ergab die histologische Untersuchung der Leber sowohl im Licht- als auch im Elektronen-Mikroskop normale Befunde (123,147).

Der Nachweis des HAA bei der chronisch-persistierende Hepatitis hat unterschiedliche Resultate ergeben. KRASSNITZKY und Mitarbeiter fanden das Antigen bei einem von sieben Patienten (68). KABOTH und Mitarbeiter konnten das Antigen bei 47 der 58 Fälle (8o%) nachweisen (62). In dem Kollektiv von SCHLICHT et al. war das HAA, das mit Hilfe der Radioimmundiffusion nachgewiesen wurde, in 19 der 43 Fälle (4o%) vorhanden (116).

Untersuchungen des HAA bei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

In der Kollektive von SCHLICHT und Mitarbeiter war bei allen 6 Patienten, die an einer chronisch-aggressiven Hepatitis gelitten hatten, das Antigen mit Hilfe der Radioimmundiffusion nachzuweisen (116). Der Grund, weshalb das Antigen nicht häufig bei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis gefunden wurde, liegt wahrscheinlich daran, daß die Methode der Immundiffusion nicht empfindlich genug ist (144).

Das HAA wird nicht häufig im Serum von Patienten mit Leberzirrhose gefunden. Unter den verschiedenen Zirrhosearten ist das Antigen am häufigsten bei der postnekrotischen oder

Tabelle 1: Häufigkeit des HAA bei chronisch-aggressiver Hepatitis

Land	Zahl der Patienten	HAA-positiv.	Autoren
Australien	53	2 (4%)	MATHEWS & MACKAY (197o)
Österreich	15	9 (6o%)	KRASSNITZKY, PESENDORFER & WEWALKA (197o)
Schweiz	85	19 (22%)	VISCHER (197o)
Großbritannien & andere Länder	74	6 (8%)	SHERLOCK, FOX, NIAZI & SCHEUER (197o)
Großbritannien	32	o (o%)	FOX, NIAZI & SHERLOCK (1969)
U S A	39	1o (25%)	WRIGHT, McCOLLUM & KLATSKIN (1969)
U S A	31	3 (1o%)	GISTNICK, GLEICH, SCHOENFIELD, BAGGENSTOSS, SUTNICK, LONDON, BLUMBERG & SUMMERSKILL (1969)
Deutschland	94	33 (35%)	KABOTH, SCHOBER, ARNDT, VIDO, SELMAIR, GALLASCH, GALLASCH, VERMA, THOMSSEN & CREUTZFELDT (197o)

posthepatitischen Zirrhose nachzuweisen. WRIGHT et al. fanden das Antigen bei vier aus fünfzehn Patienten (27%), die an einer posthepatitischen Zirrhose erkrankt waren (145).

Das HAA konnte bei 83 Patienten mit Biliär-Zirrhose von zwei Arbeitsgruppen nicht nachgewiesen werden (145,44). Ebenfalls ließ sich das Antigen nur bei 2 aus 88 Patienten mit Laennecscher Zirrhose nachweisen.

Das Australia-Antigen kommt in der normalen Bevölkerung je nach geographischer Herkunft verschieden häufig vor. Möglicherweise sind ein heißes Klima und niedriges soziales Milieu Faktoren, die die Häufigkeit der Antigen-Träger bestimmen. Die Rasse spielt eine unbedeutende Rolle, da im Süden der U.S.A. Neger und Weiße eine gleich niedrige Trägerhäufigkeit haben (weniger als o,1%), während die Häufigkeit in Senegal 9% ist. Der Prozentsatz der Australia-Antigen-Träger wird für die Bundesrepublik mit o,1 bis o,83% angegeben (62,114,117). Untersuchungen bei Blutspendern im Regierungsbezirk Arnsberg (Nordrhein-Westfalen) ergaben eine Häufigkeit unter o,1%. Bei Blutspendern aus den Regierungsbezirken Münster und Detmold fand sich das HAA in einer Frequenz von o,2%.

Die Untersuchungen von CHERUBIN et al. (1971) zeigten, daß Probanden, die in einer sozio-ökonomischen schlechten Umwelt leben, ein größeres Risiko hinsichtlich der Exposition gegen Hepatitis-B-Virus haben. Weiterhin kommen Individuen aus diesem Milieu viel früher in Berührung mit dem Virus (24). JEFFRIES et al. (1973) untersuchten 165o Patienten, die eine Klinik für Geschlechtskrankheiten besuchten, auf das HAA. Die Zahl der HAA-positiven Patienten war zehnmal höher als die HAA-positiven Blutspender in Großbritannien und in den USA. Die häufigsten HAA-Träger dieses Kollektivs waren homosexuelle Patienten und nicht europäische heterosexuelle Patienten (6o).

Wie oben schon erwähnt, wurde das Australia-Antigen in bis zu 3o% der Fälle bei mongoloiden Patienten gefunden. Dieses Ergebnis gilt nur für Patienten, die in großen Anstalten

untergebracht waren und nicht für Patienten, die in kleineren Heimen außerhalb der Krankenhäuser lebten. Es muß auf eine besondere Empfänglichkeit mongoloider Patienten geschlossen werden, weil die anderen Patienten der großen Anstalten nur 3% HAA-Träger waren.

Schon bei den ersten Untersuchungen wurde im Blut von Patienten mit Leukose das Antigen gehäuft nachgewiesen und es gibt Hinweise dafür, daß solche Patienten Defekte in der Immunreaktion haben (129,13o).

BLUMBERG et al. (1967) waren die Ersten, die das häufige Vorkommen von HAA bei Leprakranken auf den phillipinischen Inseln berichteten (18). Das Antigen war häufiger bei Patienten mit lepromatöser Lepra als bei Patienten mit tuberkuloider Lepra. Dieser Unterschied war besonders auffällig bei jungen Patienten. Man muß allerdings erwähnen, daß die Patienten mit lepromatöser Lepra häufiger in Anstalten behandelt wurden als die Patienten mit tuberkuloider Lepra, die ambulant behandelt wurden. In einer späteren Beobachtung von BLUMBERG (197o) wiederholte sich das Ergebnis von 1967 auf den phillipinischen Inseln (17).

Eine Erklärung für das häufigere Vorkommen von HAA bei lepromatöser Lepra liegt darin, daß diese Patienten keinen normalen Immunmechanismus besitzen. WALDORF et al. (1966) und BULLOCK (1968) bemerkten eine deutliche Abnahme des Immunmechanismus bei lepromatöser Lepra besonders bei der "delayed type of hypersensitivity reaktion". Diese wird demonstriert durch das Fehlen der Reaktion auf intradermale Injektionen von Lepromin und andere Antigene. Außerdem stoßen diese Patienten alloplastisches Material verspätet ab. Der Immunmechanismus ist bei Patienten mit tuberkuloider Lepra nicht beeinträchtigt (14o,22).

Das HAA kommt häufig bei hämodialysierten Patienten vor. SANWALD und Mitarbeiter konnten die Beobachtungen von BLUMBERG und Mitarbeiter und von TURNER und WHITE bestätigen, daß der Prozentsatz der HAA-positiven Personen nach einer Serumhepatitis bei urämischen Patienten sehr hoch ist (8O, 113, 133). Nach BLUMBERG und Mitarbeiter sowie TURNER und

WHITE ist die häufige Persistenz des Antigens auf die gestörte Immunabwehr bei Urämie zurückzuführen.

Die Untersuchungen von GIUSTINO et al. bestätigte den Vorschlag von DUDLEY et al., daß eine Beeinträchtigung der zellulären Immunität mit der Persistenz des HAA verbunden ist. Phytohaemagglutinin (P.H.A.) induzierte Lymphozyttransformation wurde bei 38 Patienten mit HAA als Maß der T-Lymphozyten-Funktion (Thymus-dependent Lymphocyte) gemessen. Lymphozyttransformation war bedeutend höher bei Patienten mit prolongierter akuter Hepatitis, die später HAA-negativ wurden, als bei anderen Patienten. Dieser Versuch zeigte, daß eine Persistenz des Antigens mit einer beeinträchtigten T-Lymphozytfunktion verbunden ist.

Plasma von Patienten mit HAA-positiver chronisch-aggressiven Hepatitis, die Kortikosteroide bekommen hatten, behinderte deutlich die Transformation der Lymphozyten durch Phytohaemagglutinin. Dieser Versuch zeigte, daß therapeutische Dosen von Kortikosteroiden die T-Lymphozytenfunktion unterdrückten und diese Therapie während einer akuten Hepatitis eine Persistenz des Antigens und des infizierenden Agens verursachen könnte (109,29,44).

Das Australia-Antigen ist ein Protein, verbunden mit unterschiedlichen Mengen Lipiden. Wegen bestimmter immunogenen Eigenschaften muß es von den normalen Serumlipoproteinen abgegrenzt werden. Das Antigen kann mit Azocarmin gefärbt werden. Es ist bei niedrigen Temperaturen (-7o° bis -2o°C) jahre bis jahrzehntelang und bei Zimmertemperatur wenigstens 6 Monate haltbar. Erwärmen über Nacht auf 56°C oder innerhalb einer Stunde auf 6o°C verändern die immunologische Aktivität nicht, aber Erhitzen auf 85°C bis 1oo°C führt zum Aktivitätsverlust (118).

Das Antigen ist gegenüber Äther und Natriumdesoxycholatbehandlung resistent. Behandlung mit einprozentigem Dodecylsulfat, o,25 prozentigem Phenol und o,o5 prozentigem Thimerosal führt zum Antigenitätsverlust. Die Behandlung mit Säure bei pH 2,7 bewirkt keinen Antigenitätsverlust. Die Behandlung mit den

proteolytischen Fermenten Subtilisin und Subtilopeptidase A führt zur abgeschwächten Antigenität. Nach Vorbehandlung mit Natriumdodecylsulfat und Äther ist das Antigen gegen proteolytische Fermente empfindlicher. Die Extraktion der gesamten Lipide aus dem Antigen durch Äther und Natriumdodecylsulfat führt zu keiner Beeinträchtigung der Antigenität (42).

Bei Bestrahlung mit Gammastrahlen fällt die Antigenität linear ab. Nach Dosen zwischen 1o bis 15 x $1o^6$ r. ist das Antigen völlig zerstört. Dabei entstehen markante morphologische Veränderungen der drei Teilchen, die mit dem Antigen verbunden sind (26).

BAYER et al. (1968) zeigten, daß Australia-Antigen enthaltende Plasmafraktionen eine große Anzahl von 2o nm kugelige, virus-ähnliche Teilchen enthalten (1O). ALMEIDA et al. (1969) und ZUCKERMANN (1969) berichteten sowohl von 2o nm kugeligen Teilchen als auch von tubulären Formen, die im Serum von HAA-positiven Patienten gefunden wurden. 197o entdeckten DANE et al. eine 42 nm große Teilchen im HAA-positiven Serum. Elektronmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß die Dane-Partikel aus einer 7 nm äußeren Hülle und einem 28 nm inneren Kern besteht (1,27,146).

Die Immun-Elektron-Mikroskopie demonstrierte, daß Antikörper gegen das Australia-Antigen sowohl Dane-Partikel als auch die kugeligen und tubulären Formen agglutinierten. Auf Grund dieser Untersuchungen wurde angenommen, daß alle drei Formen der HAA-Partikeln ein gemeinsames Antigen auf ihrer Oberfläche besitzen. Dieses Antigen wurde als das Hepatitis-B-(Surface)-Antigen oder HB_sAg benannt und ist mit dem bisher beschriebenem Australia-Antigen (HAA) synonym.

ALMEIDA et al. fanden, daß nach Behandlung des Antigens mit einem Detergens die äußere Hülle sich von dem inneren Kern (Core) löste. Untersuchungen mit der Immunfluoresenz -Methode zeigten, daß die Core-Partikel sich in den Kernen von infizierten Leberzellen befinden, während das Surface-Antigen (HB_sAg) in der Zytoplasma von infizierten Leberzellen nachweisbar sind. Es wird auf Grund dieser Untersuchungen angenommen, daß die

Leberzellkerne das Core-Material und die Zytoplasma der Leberzelle das Surface-Material bilden. Wahrscheinlich wird das Core-Material in die Zytoplasma der Leberzelle freigelassen. Dort wird es von dem Surface-Material umhüllt um die Dane-Partikel zu bilden (3).

5% RNA wurde in Verbindung mit dem Australia-Antigen gefunden, das aus den Seren von 4 Patienten gereinigt wurde. In diesen Präparaten wurde DNA nicht gefunden. Fast keine RNA wurde in der wässrigen Lösung gefunden, als das Verfahren mit den Seren von fünf gesunden Leuten wiederholt wurde (61). HIRSCHMANN et al. berichteten von einer DNA-Polymerase in Präparaten von HB_sAg. Sie konnten keine RNA-synthetisierende Aktivität finden (55). Diese Beobachtungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen Australia-Antigen und bekannten Viren. Der Gehalt an RNA ist jedoch niedrig im Vergleich zu den Picornaviren, die aus 3o% RNA bestehen.

Der Nachweis des Australia-Antigens dient als ein zuverlässiger Indikator der Serumhepatitis und verschiedene Testmethoden für den Nachweis des Antigens und des Antikörpers sind jetzt vorhanden. Durch die heute empfindlichsten Methoden werden nur 2o% - 5o% der Antigen-Träger entdeckt (131).

Das Antiserum kann entweder menschlich oder tierisch sein. Seren mit hohen Titern präzipitierender und komplement-bindender Antikörper werden von Patienten gewonnen, die sehr oft transfundiert wurden. Antisera mit präzipitierenden Antikörper in geeigneten Konzentrationen können für die KBR eine zu niedrige Konzentration von komplement-bindenden Antikörpern haben. Deshalb wählt man ein Antiserum, das für die durchzuführende Untersuchung passend ist.

Antisera mit niedrigen Antikörperkonzentrationen können konzentriert werden. Ein qualitativ gutes Antiserum wird von Meerschweinchen und Mäusen gewonnen. Das Antigen wird aus dem Serum von Patienten, die schon seit langem HAA-Träger sind, isoliert. Serum mit hohem Antigen-Titer kann auch von Patienten im Prodromal- und akuten Stadium der HAA-positiven Hepatitis gewonnen werden.

Die Immundiffusion ist die einfachste und meist angewendete, jedoch unempfindlichste Methode zum Nachweis des Australia-Antigens. Sie erlaubt den Vergleich der Reaktionen zwischen Antigen oder Antikörper verschiedenen Ursprungs. Zwei Nachteile hat diese Methode; sie ist verhältnismäßig unempfindlich und dauert ein bis drei Tage.

Die Komplementbindungsreaktion ist eine empfindlichere Methode als die Immundiffusion. Mit der KBR kann eine quantitative Bestimmung des Antigens oder des Antikörpers durchgeführt werden. Ihre Empfindlichkeit ist 1oo - 2oo mal größer hinsichtlich der Bestimmung des Antikörpers. Die Inkubationszeit beträgt 12 Stunden bei 4o°C oder 6o Minuten bei 37°C. Bei der letzt genannten Methode dauert der Test nur zwei Stunden. Da sowohl Antigen als auch Antikörper in dem zu untersuchenden Serum sich befinden können, kann die KBR falsch negative Ergebnisse zeigen (143,1o5).

Die Immunelektro-osmophorese (Überwanderungselektrophorese) ist eine schnelle und einfache Methode zum Nachweis von HAA und Antikörpern. Durch das Anlegen eines elektrischen Feldes und die Verwendung eines alkalischen Milieus verhält sich das HAA wie ein a_2 - Globulin und wandert zur Anode, während der Antikörper wie ein IgG-Globulin zur Kathode wandert. Unter bestimmten Bedingungen und in einem geeigneten Gel kommt es zu einer Präzipitation des Antigen-Antikörper-Komplexes, das als eine scharfe Linie gesehen wird. Die Empfindlichkeit dieser Methode ist 2 bis 1o mal größer als der Immundiffusionstest aber einige Autoren haben keine Unterschiede zwischen beiden Tests gefunden. Die Immunelektro-osmophorese ist unempfindlicher als die KBR, ihr Vorteil liegt darin, daß sie innerhalb von zwei Stunden durchgeführt werden kann. Um schwach positive Reaktionen zu erkennen, wird eine Färbung des Präparates empfohlen (117).

Die Hämagglutination ist eine sehr empfindliche Methode für den Nachweis des HAA-Antikörpers. Dieser Test ist einfach und ist innerhalb zwei Stunden durchzuführen. Erythrozyten, die mit dem Antigen beladen sind, können mit sehr kleinen

Antikörpermengen agglutiniert werden. Das Antigen wird durch Hemmung der Hämagglutination nachgewiesen. Obwohl die Empfindlichkeit dieser Methode für den HAA-Nachweis dieselbe ist wie bei der KBR, ist die Empfindlichkeit für den Antikörpernachweis 100 mal größer als die Immundiffusion (11,104,138).

Der Radioimmunassay, der von WALSH und Mitarbeiter entwickelt wurde, ist heute die empfindlichste Methode zum Nachweis des HAA. Zunächst war die Methode aufwendig und dauerte 6 Tage. Die heute meist angewandte Methode ist der "solid phase radioimmunassay" die von LING und OVERBY erarbeitet wurde. Diese Methode ist commerziell erhältlich und ist für die Routinediagnostik geeignet. Der Radioimmunassay ist der Überwanderungselektrophorese deutlich überlegen (23,79,142).

Die Elektronen-Mikroskopie wird angewendet zur strukturellen Untersuchung des Antigens. Außerdem dient sie zum Nachweis von Antigen-Antikörper-Komplexen, die durch die normalen Verfahren schwer nachzuweisen sind. Sie ist auch wichtig für die Bestätigung der Ergebnisse serologischer Methoden, aber sie ist nicht geeignet für die Routinediagnostik, weil sie zu aufwendig ist (146, 131).

LEVENE und BLUMBERG waren die Ersten, die die Heterogenität des HAA beschrieben haben (78). KIM und TILLES und LEBOUVIER beschrieben unabhängig voneinander die Serotypen des HAA (63,74). Das HAA hat mindestens zwei Subtypen, die das Antigen a besitzen; jeder Subtyp hat ein weiteres Antigen d oder y, die nicht zusammen vorkommen. Deshalb werden die zwei Subtypen als ad oder ay bezeichnet. Ob die zwei Subtypen des HAA den klinischen Verlauf der Hepatitis-B-Infektion beeinflußen, ist noch nicht klar. Es gibt Hinweise dafür, daß die Infektion, die mit dem Antigen des Subtyps ad verbunden ist, einen chronischen Verlauf annimmt (57,112,98).

Der Versuch von KRUGMAN et al. zeigten eindeutig, daß eine Hepatitis-B entgegen früherer Ansicht auch auf oralem Wege übertragen werden kann. SERPEAU et al. fanden das HAA in der Galle der Gallenblase aber nicht in der Galle des Duodenums von zwei HAA-Trägern. Die Konzentration des Bilirubins in der Gallenblase war zwei bis drei mal höher

als die Konzentration in der duodenalen Galle und es wurde angenommen, daß die Abwesenheit des Antigens in der duodenalen Galle durch die Verdünnung bedingt war (121).

PIAZA et al. (1973) fanden jedoch das HAA in der verdünnten Galle der Gallenblase, auch wenn die Konzentration des Bilirubins ein Drittel der Konzentration des Bilirubins in der duodenalen Galle war. Sie haben es für möglich gehalten, daß die Abwesenheit des Antigens im duodenalen Saft durch einen Darminhibitor des Antigens bedingt ist (102).

Die Existenz eines Darminhibitors könnte die Frage beantworten, warum der Hepatitis-B-Virus nicht so gut oral übertragen wird, obwohl das Antigen im Sputum, Blut, Faeces und Urin von Patienten mit Hepatitis-B gefunden wurde (5,49,51,12,132). Bei normalen Menschen würde das Antigen, wenn es oral aufgenommen würde, durch den Darminhibitor inaktiviert bevor es in das Blut gelangt. Wenn Läsionen der Mucosa des Verdauungstraktes vorhanden wären, z.B. Ulkus, könnte der Virus ins Blut gelangen (102).

Es gibt zwei Plasmafraktionen, die HAA-arm sind. Immunglobulin, das durch Äthanol, Diäthyläther oder Ammoniumsulfat vorbereitet wird, ist wenig hepatitiserregend. Albumin und die wenig gereinigte Albuminfraktion sind ebenso wenig infektiös, wenn sie auf $60^{\circ}C \pm 0{,}5^{\circ}C$ für zehn Stunden erhitzt werden. Das Antigen wurde in folgenden Fraktionen gefunden: Fibrinogen, Faktor IX, Kryopräziptat und Cohn´sche Fraktion III-2,3 (Prothrombin und Plasminogen). Es gibt Hinweise für eine große Menge Antigen in Fibrinogen. Radiojod-markiertes Fibrinogen wird zur Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose verwendet und LAIWAH et al. berichteten von HAA-positiven Hepatitis bei zwei Patienten, die ^{125}J-Fibrinogen bekommen haben (21,72).

4. Eigene Untersuchungen und Befunde

Von Januar bis Mai 1973 wurden auf der Tuberkulose-Abteilung der medizinischen Klinik des St.Josef-Hospitals zu Bochum bei 13 von 8o Patienten, welche mit einer antituberkulotischen Kombinationstherapie behandelt wurden, ikterische Lebererkrankungen mit Anstieg des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase, der LDH und der leberspezifischen Enzyme im Serum beobachtet. Diese Erkrankungen waren zu Beginn durch Abgeschlagenheit, Völlegefühl, Meteorismus, Appetitlosigkeit und manchmal Gelenkschmerzen, Pruritus, Druckgefühl im rechten Oberbauch und zum Teil durch Lebervergrößerung gekennzeichnet. Die Dauer der Erkrankungen erstreckte sich über 1o bis 14 Wochen. Die Antituberkulotische Therapie bestand aus Isoniazid (INH) + Rifampicin (RMP) + Streptomycin (SM) oder Ethambutol (EMB) oder Capreomycin (CM). Das Isoniazid wurde als Isonicotinoyl-hydrazon-d-Glucuronsäurelacton (Gluronazid) verabreicht. Die Antituberkulotika wurden in den folgenden täglichen Dosierung verabreicht: Gluronazid 4,5 g. entsprechend 1,65 g INH, 6oo mg. Rimactan (RMP), 1g Streptomycin (SM) oder 1,2g Myambutol (EMB) oder 1g Ogostal (CM). Bei allen Patienten wurde die antituberkulotische Therapie bei Beginn der ikterischen Lebererkrankungen abgesetzt.

Der erste Fall der Lebererkrankungen mit Gelbsucht trat Mitte Januar 1973 auf (Patient HA in Tab. 2 + 3). Es handelte sich um einen 34 jährigen Alkoholiker, der wegen einer Miliartuberkulose beider Lungen, außerdem wegen Diabetes mellitus behandelt wurde. Bei der Aufnahme gab es Hinweise für eine fortgeschrittene Leberschädigung: Die Leber war etwa 3 Qf tastbar vergrößert und von einer vermehrten Konsistenz. Die Serumelektrophorese ergab bei einem Gesamteiweiß von 5,5g% eine Hypalbuminämie von 44 rel.% und eine Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion auf 27 rel.%.

Nachdem der Patient wegen hartnäckiger Tuberkulose 7 Monate lang mit Tuberkulostatika behandelt worden war, trat unter zunehmender Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit ein

Ikterus auf. Innerhalb der nächsten 21 Tage kam es zu einem ständigen Anstieg des Bilirubins im Serum bis Maximalwerte von 15,5 mg%; im gleichen Zeitraum stieg die LDH auf 324 I.E., die SGOT auf 762 I.E, die SGPT auf 466 I.E und die alkalische Phosphatase auf 238 I.E. an. Nach Absetzen der Tuberkulostatika trat eine Besserung ein. Das Australia-Antigen wurde nicht bestimmt und die Diagnose lautete"cholostatische Hepatitis durch hepatotoxische Antituberkulotika" . Retrospektiv unter Berücksichtigung der folgenden Fälle handelte es sich wahrscheinlich um eine Hepatitis B.

Zwei Monate später Mitte März 1973 traten auf derselben Station innerhalb zwei Wochen 4 weitere Fälle von ikterischer Hepatitis auf. (s. Tab. 2 + 3) Alle Patienten waren vorher mit Antituberkulotika behandelt. Es wurden Serumbilirubinerhöhungen bis zu 13,7 mg% beobachtet. Die maximalen SGOT-Werte lagen zwischen 5oo I.E. und 6oo I.E. und SGPT-Werte zwischen 35o I.E. und 6oo I.E. Alle vier Patienten zeigten Erhöhungen der GLDH. Die Cholinesterase war im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab bei den drei Patienten, die eine normal große Leber und Milz hatten, normale Befunde. Bei dem vierten Patienten gab es schon bei der Aufnahme Hinweise für eine Hepatopathie. (Hepatomegalie, Transaminasenerhöhungen und Hyperbilirubinämie). Klinisch und laborchemisch zeigten diese vier Patienten durchaus Symptome einer durch Antituberkulotika bedingten cholostatischen Hepatitis. Nur durch den positiven Nachweis des Australia-Antigens bei diesen Patienten konnte die Diagnose einer Hepatitis-B-Infektion gestellt werden.

Im Folgenden werden die Anamnese und Krankheitsbefunde der ersten vier tuberkulostatisch behandelten Patienten, die an einer HAA-positiven Hepatitis erkrankt waren, kurz dargestellt (s. Tab. 5 und 6).

Patient E.S. 35 jähriger Alkoholiker, der vom 25.10.72 bis 22.5.73 wegen einer offenen, exsudativ-produktiven Lungentuberkulose behandelt wurde. Bei der Aufnahme gab es

klinisch und laborchemisch keinen Anhalt für eine Erkrankung der Leber. Der Patient wurde mit INH, RMP, EMB und SM behandelt.

Nachdem der Patient 15 Wochen lang mit Antituberkulotika behandelt wurde, klagte er über Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit. Während der folgenden Woche wurde er ikterisch und der Urin wurde dunkel. Der HAA-Nachweis fiel positiv aus. Die Laboruntersuchung ergab die höchsten pathologischen Werte in der vierten Woche nach Beginn der Erkrankung (s. Tab. 5 + 6) : ges. Bilirubin 11,o mg%, SGOT 565 I.E., SGPT 53o I.E., LDH 35o I.E., GLDH 6,o I.E., alkalische Phosphatase 213 I.E.

Bei Beginn der ikterischen Lebererkrankung wurden die Antituberkulotika abgesetzt und er wurde weiter mit Infusionen und Vitaminen behandelt. Unter dieser "Therapie" trat subjektiv und objektiv eine deutliche Besserung ein. Zwölf Wochen nach Beginn der Erkrankung wurde der Patient im guten Allgemeinzustand entlassen. Bei der Entlassung war der HAA-Nachweis positiv und die Transaminasen waren noch leicht erhöht. Die röntgenologische Untersuchung zeigte einen weitgehenden Rückgang der exsudativ-produktiven Veränderungen der Lungen.

Patient H.J. 34 jähriger Mann, der zwischen 3o.11.72 und 25.5.73 wegen einer produktiven kavernösen Lungentuberkulose behandelt wurde. Bei der Aufnahme gab es keine Hinweise für eine Erkrankung der Leber. Er wurde mit INH, EMB und SM behandelt.

Drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Antituberkulotika klagte der Patient über Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit. Er wurde zunehmend ikterisch und der Urin wurde dunkel. Zwei Wochen nach Beginn der ikterischen Lebererkrankung war der HAA-Nachweis positiv. Eine Woche später ergab die Laboruntersuchung die höchsten pathologischen Werte: ges. Bilirubin 1o,5 mg%, LDH 37o I.E., SGOT 578 I.E. SGPT 38o I.E., alkalische Phosphatase 36o I.E. und GLDH 14,2 I.E.

Die Antituberkulotika wurden bei Beginn der ikterischen Lebererkrankung abgesetzt und der Patient wurde weiter mit Infusionen, Vitamine und Bettruhe behandelt. Zehn

Wochen später trat subjektiv und objektiv eine Besserung ein. Bei der Entlassung ergab die Laboruntersuchung normale Werte und der HAA-Nachweis fiel negativ aus. Die röntgenologische Untersuchung zeigte einen weitgehenden Rückgang der kavernösen produktiven Veränderungen der Lungen.

Patient G.B. 47 jähriger Alkoholiker, der zwischen 25.5.72 und 8.5.73 wegen einer produktiv-exsudativen Lungentuberkulose behandelt wurde.

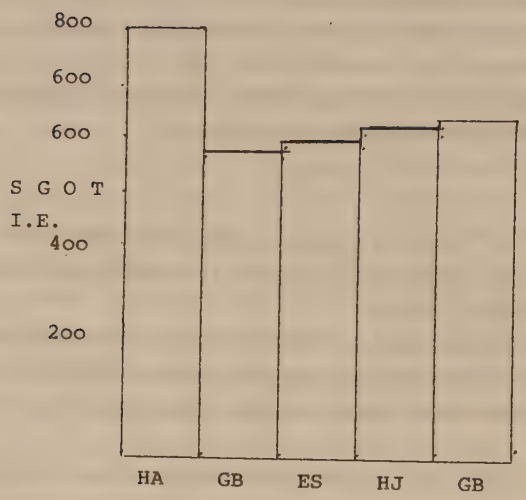
Bei der Aufnahme gab es klinisch und laborchemisch keinen Anhalt für eine Erkrankung der Leber. Während des stationären Aufenthaltes wurde er mit INH, RMP, SM und EMB behandelt.

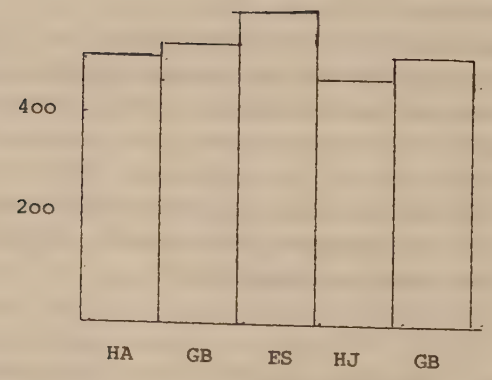
Am Anfang März 1973 klagte der Patient über zunehmende Appetitlosigkeit und Hautjucken. Er wurde ikterisch und der Urin wurde dunkel. Der HAA-Nachweis, der Anfang Februar negativ war, wurde positiv. Die Laboruntersuchung ergab die höchsten Werte in der dritten Woche: ges. Bilirubin 13,7 mg%, SGOT 56o I.E., SGPT 45o I.E., LDH 6oo I.E., alkalische Phosphatase 2oo I.E., GLDH 13,8 I.E.

Die Antituberkulotika wurden bei Beginn der ikterischen Lebererkrankung abgesetzt und der Patient wurde weiter mit Infusionen, Vitaminen und Bettruhe behandelt. Etwa zehn Wochen nach Beginn der ikterischen Erkrankung trat subjektiv und objektiv eine Besserung ein. Die Laboruntersuchung ergab normale Werte und der HAA-Nachweis wurde negativ. Bei der Entlassung war ein weitgehender Rückgang der tuberkulosen Veränderungen der Lungen zu verzeichnen.

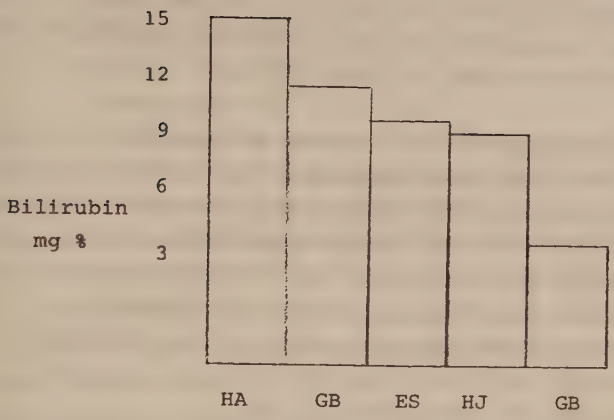
Patient G.B. 47 jähriger Alkoholiker, der zwischen 14.11.72 und 6.7.73 wegen einer reaktivierten, produktiv-exsudativen Lungentuberkulose behandelt wurde. Die Lungentuberkulose war schon seit 1967 bekannt.

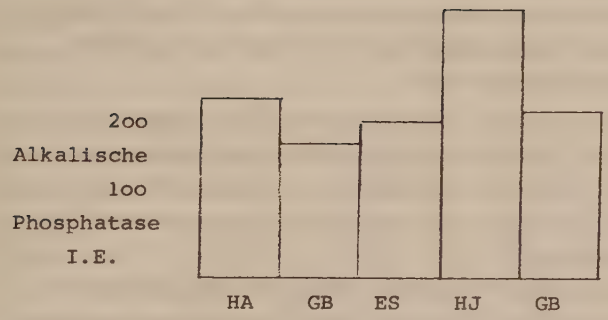
Bei der Aufnahme gab es Hinweise für eine Hepatopathie: die Leber war 3 Qf tastbar vergrößert, ges. Bilirubin 2,o mg%, LDH 248 I.E., SGOT 64 I.E., SGPT 91 I.E., alkalische Phospha-





Tab. 2: Maximale Transaminasenerhöhungen bei den ersten 5 Patienten, die an der Hepatitis-B erkrankten, 4 davon HBAg positiv





Tab. 3: Maximale Bilirubin und alkalische Phosphatase-Erhöhungen bei den ersten 5 Patienten, die an der Hepatitis-B erkrankten, 4 davon HBAg-positiv.

tase 228 I.E., Gammaglobulin 25 rel.%, Ges. Eiweiß 7,7g%. Trotz der antituberkulotischen Therapie mit INH, RMP und EMB kam es zu einer Normalisierung der Leberwerte nach zwei Wochen. Der HAA-Nachweis wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt.

Fünf Monate nach der Aufnahme klagte der Patient über Appetitilosigkeit und Abgeschlagenheit. Er wurde zunehmend ikterisch und der Urin wurde dunkel. Der HAA-Nachweis, der beim Auftreten der ersten Symptome negativ war, wurde drei Wochen später positiv. Die laborchemischen Untersuchungen ergaben die höchsten pathologischen Werte in der fünften Woche nach Beginn der Erkrankung : Ges. Bilirubin 5,6 mg%, SGOT 58o I.E., SGPT 45o I.E., LDH 7oo I.E., alkalische Phosphatase 22o I.E. und GLDH 9,5 I.E.

Die Antituberkulotika wurden bei Beginn der ikterischen Lebererkrankung abgesetzt und der Patient wurde weiter mit Infusionen, Vitamine und Bettruhe behandelt. Etwa zehn Wochen nach Beginn der Erkrankung trat subjektiv und objektiv eine Besserung ein. Die Laboruntersuchung ergab normale Werte und der HAA-Nachweis wurde negativ. Die röntgenologische Untersuchung zeigte einen weitgehenden Rückgang der tuberkulosen Veränderungen der Lungen.

Sofort nachdem es bekannt wurde, daß die ersten 5 Patienten nicht an einem Medikamentenikterus sondern an einer Hepatitis-B-Infektion erkrankt waren, wurden diese Patienten isoliert. Die Tuberkulose-Abteilung wurde für neue Aufnahmen gesperrt.

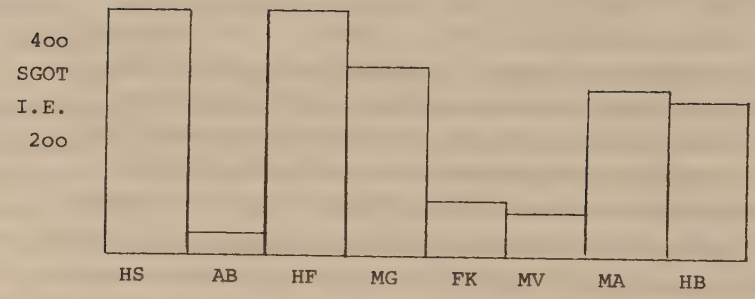
Zwischen Ende März und Anfang Mai 1973 erkrankten weitere 8 verbliebende Patienten (s. Tab. 4 + 5) an leichter Gelbsucht. Auch diese 8 Patienten waren vorher mit Antituberkulotika behandelt worden und zeigten zu Beginn der ikterischen Lebererkrankungen ähnliche Symptome wie bei den ersten fünf Fällen (Abgeschlagenheit, Völlegefühl, Meteorismus, Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Pruritus, Hepatomegalie). Bei 7 der 8 Patienten war der Australia-Antigen-Nachweis positiv. Sie zeigten nur geringe Bilirubinanstiege

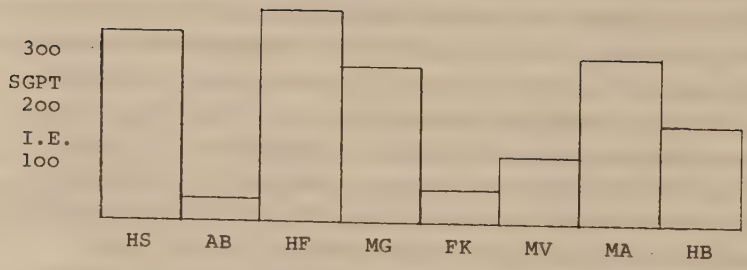
(gesamt Bilirubin bis maximal 3 mg%) im Vergleich zu den ersten fünf Patienten. Die Transaminasenerhöhungen waren in der Regel augenfälliger aber bei 3 der 8 Fällen waren die SGOT und SGPT unter 15o I.E.

Obwohl ein Patient (H.S. in Tab. 4 + 5) alle Zeichen einer Hepatitis zeigte, blieb der Australia-Antigen-Nachweis bei wiederholten Kontrollen negativ. Das würde letztlich aber nicht gegen eine Hepatitis-B sprechen. Bei diesem Patienten konnte es sich aber auch um eine durch Antituberkulotika bedingte cholostatische Hepatitis handeln.

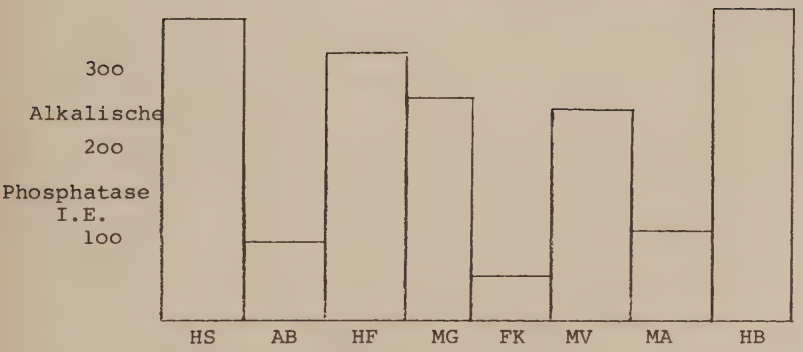
Nur bei drei Patienten mit einer klinisch manifesten Hepatitis konnte eine Leberbiopsie erst nach Normalisierung der Transaminasen und des Bilirubins durchgeführt werden. Bei allen drei Patienten war der HBAg-Nachweis positiv. Die Histologie (Pathologisches Institut Krankenanstalten Bergmannsheil Bochum) ergab bei allen drei Patienten ein spätes Rückbildungsstadium einer akuten Hepatitis. (Kein Hinweis für eine granulomatöse Hepatitis).

Während der Hepatitis-Erkrankungen wurden die HBAg-Untersuchungen bei allen 8o Patienten der Tuberkulose-Abteilung durchgeführt. Es wurden zusätzlich vier HBAg-positive Patienten gefunden. Eine klinische oder laborchemisch manifeste Hepatitis wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet. Einer dieser Patienten zeigte erst bei der Entlassung einen positiven HBAg-Nachweis, nachdem er zunächst negativ ausgefallen war. Es ist uns nicht bekannt, daß bei ihm später eine Hepatitis-B-Erkrankung auftrat. Diese Patienten mußten deshalb als Träger des Hepatitis-B-Virus eingestuft werden. Zwei von ihnen hatten einen "Medikamentenikterus" in der Anamnese und die Leberbiopsien ergaben eine chronische Cholangitis mit Pericholangitis. Die Serumelektrophorese ergab bei diesen zwei Patienten eine ausgeprägte Erhöhung der Gammaglobulinfraktion (differentialdiagnostisch Tbk.). Der dritte Patient war nach Bilroth II operiert worden und hatte histologisch keine Leberveränderungen.





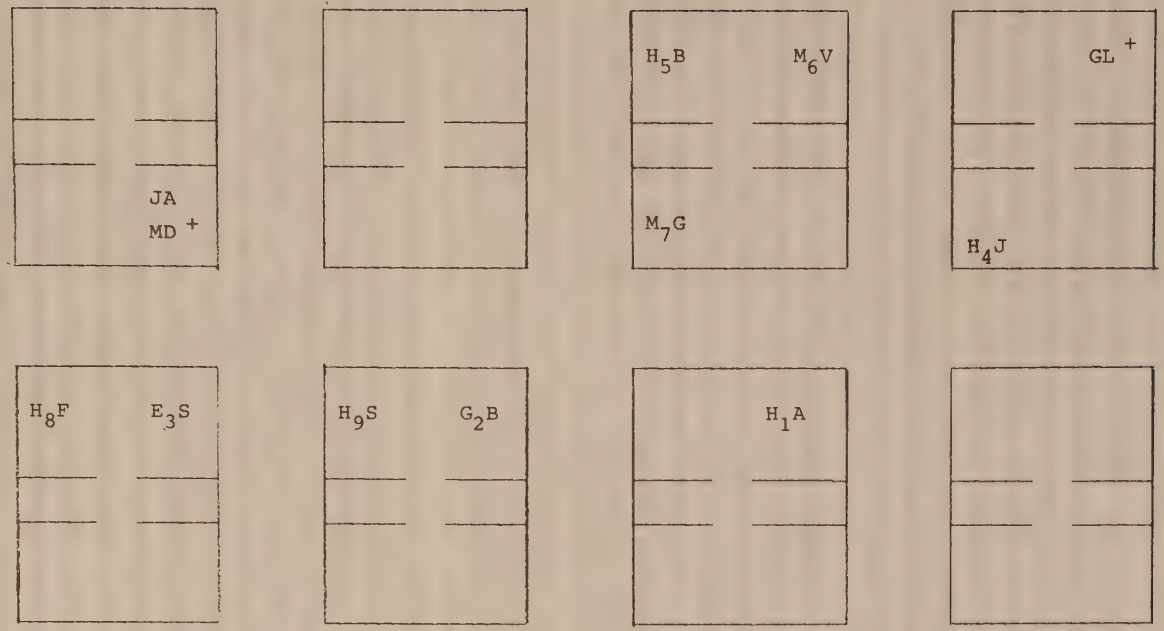
Tab. 4: Maximale Transaminasenerhöhungen bei den restlichen 8 Patienten, die an der Hepatitis-B erkrankten, 7 davon HBAg positiv.



Tab. 5: Maximale Bilirubin und alkalische Phosphatasen-Erhöhungen bei den restlichen 8 Patienten, die an der Hepatitis-B erkrankten, 7 davon HBAg positiv.

Während der Hepatitis-Erkrankungen wurden bei weiteren 8o nicht tuberkulösen Patienten (ohne Hepatitis) der medizinischen Abteilung Untersuchungen auf Australia-Antigen durchgeführt. Es ergab sich kein positiver HBAg-Nachweis.

Die Reihenfolge der Hepatitis-Erkrankungen zeigt Tab. 6. Es geht aus dieser Tabelle hervor, daß die Hepatitis-B sich nicht nach einer bestimmten Infektionskette kontinuierlich ausbreitete, sondern eher sprunghaft auftrat. In den gleichen Zimmern waren gleichzeitig HBAg-negative Patienten. Allerdings ist eine sichere Aussage über der Infektionskette insofern nicht möglich, als die Inkubationszeit der Hepatitis-B ebenso wie der Hepatitis-A Schwankungen unterworfen.
Es zeigt sich daußerdem, daß die unmittelbar gefährdeten Zimmergenossen oft vor Infektion (negativer HBAg-Nachweis) und Erkrankung verschont bleiben. Auf der anderen Seite wurden von den Patienten dieselbe ständig regelmäßig desinfizierten Toiletten benutzt, was aber eine Streuung der Infektion von dieser Lokalität aus nicht ausschließt. Das Pflegepersonal der betreffenden Station wurde bezüglich des HAA untersucht. In keinem Fall konnte ein positiver HBAg-Nachweis geführt werden.



Tab. 6: Lageplan der Tuberkulosestation. Zahlen betreffen zeitlich Aufeinanderfolge des Auftretens der B-Hepatitis bei einigen Patienten. + mutmaßliche Virusträger.

5. Diskussion

Als der erste Patient unserer Tuberkuloseabteilung im Januar 1973 an einer ikterischen Lebererkrankung erkrankte, wurde die Diagnose eines cholostatischen Ikterus durch hepatotoxischen Antituberkulotika gestellt. Es ist aber wahrscheinlicher, daß hier eine Hepatitis-B-Infektion vorlag, da die anderen nachfolgenden Patienten HBAg-positiv waren und das klinische Bild einschließlich der Laborparameter eher einer infektiösen Hepatitis als einer Arzneimittelschädigung der Leber entsprach.

Die Differentialdiagnose zwischen einem Medikamentenikterus und der Hepatitis-B ist aber unter Umständen nicht einfach. Die Symptomatik, die Laborbefunde und der Verlauf beider Erkrankungen sind manchmal ähnlich (MOSLEY 1971 und MOULDING 1971). BAILEY et al. und UEHLINGER fanden histologisch keinen Unterschied zwischen der infektiösen Hepatitis und der INH-assozierten Hepatitis. Nur durch den positiven HBAg kann eine Hepatitis-B-Infektion von einer Hepatitis durch Antituberkulotika getrennt werden. In dem Fall, wo ein asymptomatischer HBAg-Träger an einem Medikamenten-Ikterus erkrankt ist, wäre die Differentialdiagnose sehr schwierig wenn nicht unmöglich.

Die im vorhergehenden beschriebenen Erkrankungsfälle einer hepatitischen Leberschädigung im Verlaufe einer antituberkulotischen Therapie waren dadurch gekennzeichnet, daß bei ihnen Australia-Antigen entweder zu Beginn oder in einem späteren Stadium der Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Des weiteren zeigte sich, daß bei einer entsprechenden Überprüfung der übrigen Stationen auch bei 8 Patienten mit einer nur leichten, uncharakterischen eher toxischen Lebererkrankung Australia-Antigen nachgewiesen werden konnte, ebenso bei 4 Patienten ohne Zeichen einer Hepatopathie. Gerade die mit nur leichter klinischer und relativ uncharakteristischer Laborsymptomatik verlaufenden Fälle zeigen, daß sich die Diagnose einer nicht durch Antituberkulotika hervorgerufenen Hepatitis erst durch den Nachweis des Australia-

Antigens stellen läßt. Die sich daraus ergebende Schlußfolgerung ist, daß die Diagnose einer durch Antituberkulotika bedingten Hepatose oder Hepatitis erst dann gestellt werden kann, wenn die mehrmalige Untersuchung auf Australia-Antigen negativ ausfällt. Auch bei negativem Ausfall der Untersuchung auf Australia-Antigen könnte es sich aber immer noch um eine intervallmäßig HAA-negative Hepatitis oder um eine Hepatitis-A handeln.

Der Zeitpunkt des Auftretens pathologischer Leberwerte nach Beginn einer antituberkulotischen Behandlung scheint wichtig zu sein. Die Untersuchung von LAL et al. (1972) zeigten, daß pathologische Werte von Transaminasen und Bilirubin bei Patienten unter der kombinierten Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin während der ersten 12 Wochen der Therapie zu erwarten sind. Im Allgemeinen persistierten die pathologischen Laborwerte durchschnittlich 15 Tage (73). Der HAA-Nachweis wurde von den Autoren nicht durchgeführt. Andere Autoren (SCHARER und SMITH, AD HOC COMMITTEE ON ISONIAZID AND LIVER DISEASE 1971) berichteten, daß Patienten, die nur mit Isoniazid behandelt wurden innerhalb der ersten 2 Monate pathologische Transaminasenerhöhungen aufweisen konnten (59). BAILEY et al. berichteten jedoch von 5 Patienten, die erst 4 bis 8 Monate nach Beginn der Behandlung mit Isoniazid eine klinisch manifeste Hepatitis zeigten. Der HAA-Nachweis war bei allen fünf Patienten negativ. Die Leberbiopsie ergab bei einem dieser Patienten eine chronisch aktive Hepatitis.
Die Methode des HAA-Nachweises wurde von den Autoren nicht genannt. Möglicherweise war diese Methode nicht empfindlich genug (8). Die Fälle von Hepatitis, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, wurden zwischen 2 1/2 Monaten und 1o Monaten nach Beginn der Behandlung mit Antituberkulotika beobachtet.

Nach einigen Autoren (HABER und OSBORNE 1959, REYNOLDS 1962, ASSEM et al. 1969, AGRAWAL 1969) ist die Ursache einer ikterischen Lebererkrankung unter antituberkulotischer Therapie eine Hypersensibilisierung, da sie Zeichen einer Allergie beobachtet haben (Urticaria, Erythem, Eosinophilie). Der HAA-Nachweis wurde von diesen Untersuchern nicht durchgeführt. In unseren Fällen trat eine Eosinophilie nicht auf.

Unsere Beobachtung, daß bei statinär antituberkulotisch behandelten Tuberkulose-Patienten Hepatitis-B-Erkrankungen auftraten, läßt verschiedene Überlegungen zu. Es ist durchaus möglich, daß durch einen Virus-Träger die Infektion hereingetragen wurde, welche sich anschließend relativ leicht unter den übrigen Patienten ausbreitete, wobei die langzeitige Isolierung dieser Patienten auf einer Station die Ausbreitung förderte. Ähnliche Beobachtungen wurden inzwischen in Kinderheimen, Leprastationen, Dialysestationen und Intensivpflegestationen gemacht. Auf der anderen Seite ist zu diskutieren, daß die tuberkulostatische Therapie unter der Berücksichtigung der Lebertoxizität einiger Antituberkulotika (Isoniazid und Rifampicin) nicht nur die Infektion durch das Hepatitis-B-Virus begünstigt, sondern auch den Umschlag der Infektion in Erkrankung.

Drittens besteht bei tuberkulösen Patienten erfahrungsgemäß oft ein Alkoholabusus, woraus ebenfalls eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber dem Hepatitis-B-Virus resultieren könnte. Des weiteren stammen Tuberkulose-Patienten nicht selten aus sozialen Schichten mit minderer Hygiene, in denen nach den Untersuchungen von CHERUBIN et al. eine verstärkte Ausbreitung von Hepatitis-B-Virus nachzuweisen ist (24).

Ähnliche Beobachtungen wie die hier beschriebenen wurden von BLUMBERG bei Leprakranken in Indien und auf den Phillipinen gemacht. Dabei wurde HBAg häufiger bei der lepromatösen Form der Lepraerkrankung gefunden. BLUMBERG weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die lepromatösen Varianten der Lepraerkrankung gerade diejenigen waren, welche in Anstalten behandelt wurden (17,18).

Sowohl die lang dauernde Quarantänisierung tuberkulöser Patienten als auch die Möglichkeit, daß durch die fakultativ lebertoxische antituberkulotische Therapie die Infektion mit Hepatitisviren erleichertert wird, lassen es notwendig erscheinen, in allen Fällen eine Leberschädigung unter tuberkulostatischer Therapie die Differentialdiagnose einer B-Virushepatitis zu diskutieren. Nicht zuletzt ergeben sich dadurch wichtige seuchen-hygienische Maßnahmen.

Bisher ist nur der Nachweis des HBAg nicht aber des "HAAg" routinemäßig möglich, was den Rückschluß auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virusinfektion erlaubt. Vor kurzem ist KRUGMANN et al. offensichtlich gelungen, die Hepatitis-A-Infektion nachzuweisen (70). In jedem Falle erfordert das Auftreten einer Hepatose oder Hepatitis unter tuberkulostatischer Therapie das sofortige Absetzen der entsprechenden hepatotoxischen Antituberkulotika. Erweist sich jedoch, daß die Lebererkrankung durch eine Virusinfektion hervorgerufen wurde, so ist es unter Umständen berechtigt, nach Ausheilung der Virushepatitis die oft lebensrettende tuberkulostatische Therapie fortzusetzen. Außerdem muß ein Patient mit einer Virushepatitis isoliert werden um eine Ansteckung der anderen Patienten zu verhindern. Deshalb ist die Durchführung des HBAg-Nachweises während der Überwachung einer antituberkulotischen Therapie wichtig.

Zusammenfassung

Von Januar bis Mai 1973 wurden auf der Tuberkulose-Abteilung der medizinischen Klinik des St. Josef-Hospitals zu Bochum bei 13 von 8o Patienten, welche mit einer antituberkulotischen Kombinationstherapie behandelt wurden, ikterische Leberer-krankungen mit Anstieg des Bilirubins, der alkalischen Phos-phatase, der LDH und der leberspezifischen Enzyme im Serum beobachtet. Diese Erkrankungen waren zu Beginn durch Abge-schlagenheit, Völlegefühl, Meteorismus, Appetitlosigkeit und manchmal Gelenkschmerzen, Pruritus, Druckgefühl im rechten Oberbauch und zum Teil durch Lebervergrößerung gekennzeichnet. Die Dauer der Erkrankungen erstreckte sich über 1o bis 14 Wochen. Die antituberkulotische Therapie bestand aus Isoniazid + Rifampicin + Streptomycin oder Ethambutol oder Capreomycin. Zunächst lautete unsere Diagnose "cholostatische Hepatitis durch hepatotoxische Antituberkulotika". 11 der 13 Patienten waren HAA positiv (Bei dem ersten Patienten wurde das HAA wiederholt negativ). Die Schlußfolgerung war, daß diese Patienten nicht an einer "cholostatischen Hepatitis durch hepatotoxische Antituberkulotika", sondern an einer Hepatitis-B erkrankt waren. Bei Beginn der Hepatitis wurden die Antituberkulotika abgesetzt und die Patienten wurden mit Infusionen, Vitaminen und Bettruhe behandelt. Die Überprüfung der übrigen Station ergab 4 weitere HAA-positive Patienten, die sowohl klinisch als auch laborchemisch keine Zeichen einer Hepatopathie zeigten. Wahrscheinlich waren sie Träger des Hepatitis-B-Virus.

Auf der Tuberkulose-Station breitete sich die Hepatitis-B nicht nach einem bestimmten Kontaktschema kontinuierlich aus, sondern eher sprunghaft auftrat. Das Pflegepersonal der be-treffenden Station wurde bezüglich des HAA untersucht. In keinem Fall konnte ein positiver HAA-Nachweis geführt werden. Es ist durchaus möglich, daß durch einen Virusträger die Infektion hereingetragen wurde, welche sich anschließend relativ leicht unter den übrigen Patienten ausbreitete, wobei

die langzeitige Isolierung dieser Patienten auf einer Station die Ausbreitung förderte.

Das Auftreten einer Hepatose oder Hepatitis unter antituberkulotischer Therapie erfordert das sofortige Absetzen der entsprechenden hepatotoxischen Antituberkulotika. Erweist sich jedoch, daß die Lebererkrankung durch eine Virusinfektion hervorgerufen wurde, so ist es unter Umständen berechtigt, nach Ausheilung der Virushepatitis die oft lebensrettende tuberkulostatische Therapie fortzusetzen. Außerdem muß ein Patient mit einer Virushepatitis isoliert werden um eine Ansteckung der anderen Patienten zu verhindern. Deshalb ist die Durchführung des HBAg-Nachweises während einer antituberkulotischen Therapie wichtig.

Literaturverzeichnis

1. ALMEIDA, J.D., WATERSON, A.P., TROWELL, J.M., NEALE, G. : The finding of virus-like particles in two Australia antigen -positive human livers Microbios. 6 (197o), 145

2. AGRAWAL, R.: Case of extreme hypersensitivity to almost all antituberculous drugs

3. ALTER, H.J., HOLLAND, P.V., PURCELL, R.H.: Viral hepatitis. Light at the end of a tunnel J. Amer. med. Ass. 299 (1974), 293

4. ANAH, C.O.: Rifampicin and isoniazid and liver function Brit. med. J. 1972/1, 1691

5. APOSTOLOV, K., BAUER, D.J., SELWAY, J.W.T., FOX, R.A., DUDLEY, F.J., SHERLOCK, S.: Australia antigen in urine Lancet 1971/I, 1274

6. ARIOLI, V., PALLANZA, R., FURESZ, S., CARNITTI, G.: Rifampicin: A new Rifamycin. I. Bacteriological studies Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 17 (1967), 523

7. ASSEM, E.S.K., NDOPING, N., NICHOLSON, H., WADE, J.R. Liver damage and isoniazid allergy Clin. Exp. Immun. 5 (1969), 439

8. BAILEY, W.C., TAYLOR, S.L., DASCOMB, H.E., GREENBERG, H.B., ZISKIND, M.M.: Disturbed hepatic function during isoniazid chemoprophylaxis Amer. Rev. Resp. Dis. 1o7 (1973), 524

9. BARCLAY, W.R., EBERT, R.H., KOCH-WESER, D.: Mode of action of isoniazid Amer. Rev. Tbc. 67 (1953), 49o

1O. BAYER, M.E., BLUMBERG, B.S., WERNER, B.: Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis Nature 218 (1968), 1o57

11. BEDARIDA, G., TRINCHIERI, G., CARBONARA, A.: The detection of Australia antigen and anti-Au antibodies by rapid procedure combining electrophoresis and immuno-precipitation Haematologica 54 (1969), 591

12. BLAINEY, J.D., EARLE, A., FLEWETT, T.H., WILLIAMS, L.K.L.: Is the urine infective in serum hepatitis? Lancet 1971/I 797

13. BLUMBERG, B.S.: Australia antigen, hepatitis and leukemia Tokyo J. Med. Sci 76 (1968), 1

14. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., RIDDEL, N., ERLANDSON, M.: Multiple antigenic specifities detected with sera of transfused patients Vox. Sang. 9 (1964), 124

15. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., VISNICH, S.: A "new" antigen in leukemia sera J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 541

16. BLUMBERG, B.S., GERSTLEY, B.J.S., HUNGERFORD, D.A., LONDON, W.T., SUTNICK, A.I.: A serum antigen (Australia antigen) in Down´s syndrome, leukemia and hepatitis Ann. intern. Med. 66 (1967), 924

17. BLUMBERG, B.S., MELARTIN, L.: Australia antigen and lepromatous leprosy studies in South India and elsewhere Intern. J. Leprosy 38 (197o), 6o

18. BLUMBERG, B.S., MELARTIN, L., LECHAT, M., GUINTO, R.S.: Association between lepromatous leprosy and Australia antigen Lancet 1967/II 173

19. BROUET, G.: Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques Critères d'activité. Seizième Congres National de la tuberculosis et des malades respiratoires Bordeaux, 2, 3, et 4 April 197o. 163 Paris: Masson et Cie 197o

20. BROUET, G.: L'expérience francaise de la rifampicine Bull. Un. int. Tuberc. 43 (197o), 64

21. BROWSE, N.: Deep vein thrombosis Brit. med. J. 1969/4 676

22. BULLOCK, W.E.: Studies of immune mechanisms in leprosy. I. Depression of delayed allergic response New Engl. J. Med. 278 (1968), 298

23. CAMERON, C.H., DANE, D.S.: Radioimmunassay and saturation analysis. Applications: Viruses Brit. med. Bull. Vol. 3o No. 1 (1974), 9o

24. CHERUBIN, C.E., PURCELL, R.H., LANDER, J.J., McGINN, J.G., CONE, L.A.: Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations Lancet 1972/II 149

25. COURY, C., CONSTANS, P., PARROT, R., BARON, A: Resultats du traitements par rifampicine isoniazid chez loo tuberculeux a bacilles sensibles en experimentation controllee pendant 6 a 24 mois Rev. Tuberc. (Paris) 34 (197o), 688

26. CROVARI, P., CROVARI-CUNEO, P., FLORA, S., Effects of gamma-irradiation on Australia antigen Boll. Ist. Sieroter. Milan 49 (197o), 232

27. DANE, D.S., CAMERON, C.H., BRIGGS, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis Lancet 197o/I 695

28. DOVE, J.T., CHAPARAS, S.D., HEDRICK, S.R.: Failure to demonstrate transformation of lymphocytes of patients with isoniazid-associated hepatitis Amer. Rev. Resp. Dis. 1o6 (1972), 485

29. DUDLEY, F.J., FOX, R.A., SHERLOCK, S.: Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease Lancet 1972/I 723

30. ELMERDORF, D. F., CAWTHON, W.V., MUSCHENHEIM, C., MsDERMOTT, W.: The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide (Nydrazid) in man Amer. Rev. Tbc. 65 (1952), 429

31. EVANS, D.A.P., MANLEY, K.A., McKASIK, V.A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man Brit. med. J. 196o/2 485

32. FAVEZ, G., CHIOLERO, R., WILLA, C.: Rifampicin-isoniazid compared with streptomycin-isoniazid in the original treatment of infectious pulmonary tuberculosis Chest 61 (1972) 583

33. FOX, H.H.: Synthetic tuberculostats. III. Isonicotinaldehyde, thiosemicarbazone and some related xompunds J. org. Chem. 17 (1952), 555

34. FOX, H.H.: The chemical attack on tuberculosis Trans. N.Y. Acad. Sci. (1953), 234

35. FOX, R.A., NIAZI, S.P., SHERLOCK, S.: Hepatitis associated antigen in chronic liver disease with cirrhosis Lancet 1969/II 6o9

36. FURESZ, S.: Chemical and biological properties of Rifampicin Antibiotica et Chemotherapia (Basle) 16 (197o) 316

37. FURESZ, S., SCOTT, R., PALLANZA, R., MAPELLI, E.: Rifampicin: A new rifamycin. III Absorption, distribution and elimination in man Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17 (1967) 534

38. FUST, B.: Orientierung über das Antituberculoticum Rimifon "Roche" Schweiz. med. Wschr. 13 (1952), 333

39. FUST, B., STUDER, B.: Isoniazid (Rimifon) bei experimenteller Meningitis tuberculosa Helvet. paediatr. acta 7 (1952), 558

40. GARIBALDI, R.A., DRUSIN, R.E., FEREBEE, S.H., GREGG, M.B.: Isoniazid-associated hepatitis. Report of an outbreak. Amer. Rev. Resp. Dis. 1o6 (1972), 357

41. GAVRILLA, I., PASCARIU, C., ONECIUC, I., FETICU, M., CRISAN, M.: Hepatitis-associated antigen and specific antibodies in sera of convalescents and patients with viral hepatitis J. Infect. Dis. 126 (1972), 2oo

42. GERIN, J.L., HOLLAND, P.V., PURCELL, R.H.: Australia antigen: Large-scale purification from human serum and biochemical studies of its proteins J. Virol. 7 (1971), 569

43. GITNICK, G.L., GLEICH, G.J., SCHOENFIELD, L.J., BAGGENSTOSS, A.H., SUTNICK, A.I., BLUMBERG, B.S., LONDON, W.T., SUMMERSKILL, W.H.J.: Australia antigen in chronic active liver diesease with cirrhosis Lancet 1969/II 285

44. GIUSTINO, V., DUDLEY, F.J., SHERLOCK, S., Thymus-dependent Lymphocyte function in patients with hepatitis associated antigen Lancet 1972/II 85o

45. GOCKE, D.J., KAVEY, N.B.: Hepatitis antigen: Correlation with disease and infectivity of blood donors Lancet 1969/I 1o55

46. GOUDEAU, P., CATZ, G., CENAC, A., De SAINT-MAUR, P., RADVANYI, M.-F.: Ictère d'évolution fatale au cours d'un traitement par la rifampicine Ann. Méd. interne. 123 (1972), 119

47. GRAISLEY, B., EMERY, J.P., HUGUES, F.C., MARCHE, J.: Rifampicin et ictere. Observations chez l'homme. Therapie 26/4 (1971), 655

48. GRIMMINGER, A.: Toxische Wirkungen des Isonikotinsäurehydrazids (Suicid mit Neoteben). Beitr. Klin. Tbk. 11o (1953), 387

49. GROB, P.J., JEMELKA, H.: Faecal SH (Australia) antigen in acute hepatitis Lancet 1971/I 2o6

5O. GÜLZOW, M. KOELSCH, K., KUNTZEN, H.: Gastroenterologie 2. Auflage (VEB Gustav Fischer Verlag: Jena 1974)

51. GUST, I.D., KALDOR, J., NASTASI, M.: Absence of Au Antigen in faeces of patients with Au-positive sera Lancet 1971/I 797

52. GYSELEN, A.: Rifampicin in the retreatment and original treatment of advanced pulmonary tuberculosis Proceedings of the XXth International Tuberculosis Conference (1969), 6o. Excerpta Medica Foundation Amsterdam

53. HABER, E., OSBORNE, R.K.: Icterus and febrile reactions in response to isonicotinic acid hydrazine New Engl. J. Med. (26o), 417

54. HELLSTRÖM, P.-E., REPO, U.K.: Capreomycin, ethambutol and rifampicin in apparently incurable pulmonary tuberculosis Scand. J. Resp. Dis. Supplementum 69 (1969), 69

55. HIRSCHMANN, S.Z., VERNACE, S.J., SCHAFNER, F.: DNA polymerase in preparations containing Australia antigen Lancet 1971/I 1o99

56. HOFMAN, F.,: Monotherapie chronischer Lungentuberkulose mit Rimactan. Bericht über eine dreimonatige Behandlungsreihe Schweiz. med. Wschr. 98 (1968), 1363

57. HOLLAND, P.V., PURCELL, R.H., SMITH, H., ALTER, H.J.: Subtyping of hepatitis associated antigen. Simplified technique with counterelectrophoresis J. Immunol. 1o9 (1972), 42o

58. HOLLINS, P.J., SIMMONS, A.V.: Jaundice associated with rifampicin Tubercle 51 (197o), 328

59. Isoniazid and liver disease. Report of the ad hoc committee on isoniazid and liver disease. March 17-18, 1971. Amer. Rev. Resp. Dis. 1o4 (1971), 454

60. JEFFRIES, D.J., JONES, W.H., JEFFERISS, F.J.G., MAC LEOD, K.G., WILLCOX, R.R.: Australia (Hepatitis-associated) antigen in patients attending a venereal diesease clinic Brit. med. J. 1973/2 455

61. JOZWIAK, W., KOSCIELAK, J., MANDALINSKI, K., BRZOSKO, W.J., NOWOSLAWSKI, A., KLOCZEWIAK, M.: RNA of Australia antigen Nature New Biology 229 (1971), 92

62. KABOTH, U., SCHOBER, A., ARNDT, H.J., VIDO, I., SELMAIR, H., GALLASCH, E., VERMA, P., THOMSSEN, R., CREUTZFELDT, W.: Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern. Dtsch. med. Wschr. 95 (197o), 2157

63. KIM, C.Y., TILLES, J.G.: Immunologic and electrophoretic heterogeneity of hepatitis-associated antigen J. Infect. Dis. 123 (1971), 618

64. KONNO, K., OIZUMI, K., HAYASHI, I., OKA, S.: Clinical studies on rifampicin: Antituberculous activity and two cases of side effects Amer. Rev. Resp. Dis. 1o4 (1971), 251

65. KONIETZKO, N., BURKHARDT, H.: Erfolgloser Suizidversuch mit Rifampicin Pneumonologie 144 (1971), 82

66. KOSSMANN, F., Leberparenchymschädigung und Lungentuberkulose Wien. klin. Wschr. 7o (1958), 224

67. KRADOLFER, F.: Über eine neue Klasse von bakterizid wirkenden Antibiotika unter spezieller Berücksichtigung von Rifampicin Schweiz. med. Wschr. 98 (1968), 622

68. KRASSNITZKY, O., PESENDORFER, F., WEWALKA, F.: Australia SH Antigen und Lebererkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 95 (197o), 249

69. KRÜGER-THIEMER, E.: Akute Isoniazid-Vergiftungen
Ärztl. Wschr. 13 (1958), 17

7o. KRUGMAN, S., FRIEDMAN, H., LATTIMER, C.: Viral hepatitis A identified by complement fixation and immune adherence
New Engl. J. Med. 292 (1975), 1141

71. KRUGMAN, S., GILES, J.P.: Viral hepatitis: new light on an old disease
J.Amer. med. Ass. 212 (197o), 1o19

72. LAIWAH, A.C.Y., GOUDIE, R.B., GOLDBERG, D.M., DAVIDSON, J.F., MURRAY, T.S.: Australia antigen in west of Scotland and north of England
Lancet 197o/II 121

73. LAL, S., SINGHAL, S.N., BURLEY, D.M., CROSSLEY, G.: Effect of rifampicin and isoniazid on liver function
Brit. med. J. 1972/1 148

74. LE BOUVIER, G.L.: The heterogeneity of Australia antigen
J. Infect. Dis. 123 (1971), 671

75. LEES, A.W., ASGHER, B., HASHEM, M.A., SINHA, B.N.: Jaundice after rifampicin
Brit. J. Dis. Chest 64 (197o), 9o

76. LESOBRE, R., RUFFINO, J., TEYSSIER, L., ACHARD, F., BREFORT, G.: Les ictères au cours du traitement par la rifampicine
Rev. Tuberc. (Paris) 33 (1969), 393

77. LESOBRE, R., RUFFINO, J., TEYSSIER, L., DRUTEL, P., BREFORT, G.: Epidémiologie, de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospitalisés, traités ou non par la rifampicine
Rev. Tuberc. (Paris) 34 (197o), 296

78. LEVENE, C., BLUMBERG, B.S.: Additional specifities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers.
Nature 221 (1969), 195

79. LING, C.M., OVERBY, L.R.: Prevalance of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radioimmunassay with ^{125}J-antibody
J. Immunol. 1o9 (1972), 834

80. LONDON, W.T., DI FIGLIA, M., SUTNICK, A.I., BLUMBERG, B.S.,: An epidemic of hepatitis in a chronic-haemodialysis unit, Australia-antigen, and differences in host response
New Engl. J. Med. 281 (1969), 571

81. LUKINOVICH, N., BARONTI, A.: Discussion on rifampicin
Antibiotica et Chemotherapia (Basle) 16 (197o), 521

82. MAC KANESS, G.B., SMITH, N.: The action of isoniazid (isonicotinic acid hydrazide) on intracellular tubercle bacilli
Amer. Rev. Tbc. 66 (1952), 125

83. MAGGI, N., FURESZ, S., PALLANZA, R., PELIZZA, G.: Rifampicin: Desacetylation in the human organism
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969), 651

84. MAGGI, N., PALLANZA, R., SENSI, P.: New derivatives of rifamycin SV.
Antimicrob. Agents Chemother. (1965), 767

85. MAGGI, N., PASQUALUCCI, C.R., BALLOTA, R., SENSI, P.: Rifampicin: A new orally active rifamycin
Chemotherapia (Basle) 11 (1966), 285

86. MARCHE, J., HUGUES, F.C., GRAISLEY, B., MARCHE, C.: Les hépatites ictérigênes au cours des traitements associant isoniazide et rifampicine. Observations cliniques et experimentales.
Rev. Tuberc. (Paris) 35 (1971), 55

87. MATHEWS, J.D., MACKAY, I.R.: Australia antigen in chronic hepatitis in Australia
Brit. med. J. 197o/1 259

88. MAY, P.: Clinical findings with rifampicin in tuberculosis of the urogenital tract.
Antibiotica et Chemotherapia (Basle) 16 (197o), 48o

89. McCOLLUM, R.W.: Serum antigens in viral hepatitis. Report of a conference on unusual isolates from clinical material New York 8.11.69 J. Infect. Dis. 12o (1969), 647

90. McKENNIS, H., YARD, A.S., PAHNELAS, E.V.: The production of fatty livers in rabbits by isoniazid and other hydrazine derivatives Amer. Rev. Tbc. 73 (1956), 956

91. MELARTIN, L., PANELIUS, M.: Occurrence of Australia antigen in Finnish mongolism patients Ann. Med. exp. Fenniae 45 (1969), 157

92. MIDDLEBROOK, G.: Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide and the incidence of variants resistant to the drug in vitro Amer. Rev. Tbc. 65 (1952), 765

93. MORÈRE, P., STAIN, J.P., CHAUVET, M.C., LUCE, J.P., LEPROVOST, J.: Essais cliniques de la rifadine (rifampicine) Rev. Tuberc. (Paris) 33 bis (1969), Suppl. 177

94. MORRISON-SMITH, J., SPRINGETT, V.H.: Serum transaminase levels during treatment with isoniazid, streptomycin and PAS Tubercle 47 (1971), 245

95. MOSLEY, J.W.: Isoniazid toxicity J. Amer. med. Ass. 218 (1971), 447

96. MOULDING, T.: Chemoprophylaxis of tuberculosis: When is the benefit worth the risk and cost Ann. Intern. Med. 74 (1971), 761

97. NEWMAN, R., DOSTER, B.E., MURRAY, F.J., WOOLPERT, S.F.: Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A U.S. public health service tuberculosis therapy trial Amer. Rev.Resp.Dis. 1o9 (1974), 216

98. NIELSON, J.O.: Kongreßbericht der 8.Tagung der European Association for the Study of the Liver Medical Tribune 45 (1973), 3

99. NITTI, V.: Experimental and clinical studies on the antituberculous activity of rifampicin. Alone or combined with other drugs Antibiotica et Chemotherapia (Basle) 16 (197o) 444

100. OTTO, B.S.: Über toxische Wirkungen des Isonikotinsäure-hydrazids (Suizid mit 15 g. INH) Zschr. inn. Med. (Leipzig) 9 (1954), 1o89

101. PALLANZA, R., ARIOLI, V., FURESZ, S., BALZONI, G.: Rifampicin: A new Rifamycin. II Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17 (1967), 529

102. PIAZA, M., DI STASIO, G., MAIO, G., MARANZO, L.A.: Hepatitis B antigen inhibitor in human faeces and intestinal mucosa Brit. med. J. 1973/2 334

103. PRINCE, A.M.: An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 6o (1968), 814

104. PRINCE, A.M., BURKE, K.: Serum hepatitis antigen (SH): Rapid detection by high voltage immunoelectroosmophoresis Science 169 (197o), 593

105. PURCELL, R.H., HOLLAND, P.V., WALSH, J.H., WONG, D.C., MORROW, A.G., CHANOCK, R.M.: Complement fixation for measuring Australia antigen and antibody J. Infect. Dis. 12o (1969), 383

106. REIMERS, D., JEZEK, A.: Rifampicin und andere Antituberkulotika bei gleichzeitiger oralen Kontrazeption Praxis Pneumol. 25 (1971), 255

107. RENOVANZ, H.D., SCHATTMANN, K.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von PAS und INH während Gestation und Laktation beim Versuchstier Ärztl. Wschr. 8 (1953), 354

108. REYNOLDS, E.: Isoniazid jaundice and its relationship to iproniazid jaundice Tubercle 43 (1962), 375

109. RICKEN, D., SCHUMACHER, K.: Medikamentöse Immunsuppression Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971

110. ROBITZEK, E.H., SELIKOFF, I.J.: Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (rimifon, marsilid) in the treatment of active progressive caseous-pneumonic tuberculosis Amer. Rev. Tbc. 65 (1952), 4o2

111. RUBIN, B., HASSERT, G.L., THOMAS, G.H., BURKE, J.C.: Pharmacology of isonicotinic acid hydrazide (Nydrazid). Amer. Rev. Tbc. 65 (1952), 392

112. SAMA, S.K., KRISHNAMURTHY, L., SINGH, G.: Subspecifities of Australia antigen Digestive Diseases Vol. 19 No. 6 (1974), 533

113. SANWALD, R., RITZ, E., RAPP, W., ANDRASSY, K., KOMMERELL, B.: SH-Antigen bei Dauerdialyse-Patienten Dtsch. med. Wschr. 95 (197o), 253

114. SANWALD, R., SAUERBRUCH, T.: Australia (SH)-Antigen bei Blutspendern und Empfängern Dtsch. med. Wschr. 95 (197o), 2153

115. SCHAEFER, W.B.: The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli Amer. Rev. Tbc. 69 (1954), 125

116. SCHLICHT, I., WEISE, W., RUTSCH, W., MARTIN, W.: Nachweis des Australia-Antigens im Serum Leberkranker Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 671

117. SCHNEIDER, W., FRÖHLICH, C., FIEDLER, H.: Derzeitiger Stand der Prophylaxe der Transfusionshepatitis Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 377

118. SCHOBER, A., KABOTH, U., THOMSSEN, R.: Physikalische Eigenschaften des Australia-SH-Antigens (Au-SH-Antigen) Arch. Ges. Virusforsch. 33 (1971), 364

119. SEHM, G.: Rifampicin und Leberschädigung Prax. Pneumol. 24 (197o), 439

120. SENSI, P.: A family of new antibiotics: The rifamycins Res. Progr. Org. Biol. Med. Chem. 1 (1964), 337

121. SERPEAU, D., MANNONI, P., DHUMEAUX, D., BERTHELOT, P.: Hepatitis-associated antigen in human bile Lancet 1971/II 1266

122. SHARER, L., SMITH, J.P.: Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid Ann. Intern. Med. 71 (1969), 1113

123. SHERLOCK, S.: The course of long incubation (Virus B) hepatitis Brit. med. Bull. Vol. 28 No. 2 (1972)

124. SHERLOCK, S., FOX, R.A., NIAZI, S.P., SCHEUER, P.J.: Chronic liver disease and primary liver-cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum Lancet 197o/I 1243

125. SMITH, J., TYRELL, W.F., GOW, A., ALLAN, G.W., LEES, A.W. Hepatotoxicity in rifampicin-isoniazid treated patients related to their rate of isoniazid inactivation Chest 61 (1972), 587

126. SUMMERFIELD, J.A., SCHEUER, P.J., LAL, S., SHERLOCK, S.: Acute hepatitis attributed to Rifampicin. 8th Meeting of the European Association for the Study of the Liver Digestion 8 (1973), 551

127. SUNHARA, S., URANO, M., OGAWA, M.: Genetical and geographical studies on isoniazid inactivation Science 134 (1961), 153o

128. SUTNICK, A.I., LEVINE, P.H., LONDON, W.T., BLUMBERG, B.S.: Frequency of Australia antigen in patients with leukemia in different countries Lancet 1971/I 12oo

129. SUTNICK, A.I., LONDON, W.T., BLUMBERG, B.S., YANKEE, R.A., GERSTLEY, B.J.S., MILLMAN, I.: Australia antigen (a hepatitis-associated antigen) in leukemia J. Nat. Cancer Inst. 44 (197o), 1247

13O. SUTNICK, A.I., LONDON, W.T., GERSTLEY, B.J.S., CRONLUND, M.M., BLUMBERG, B.S. : Anicteric hepatitis associated with Australia antigen. Occurrence in patients with Down's syndrome J. Amer. med. Ass. 2o5 (1968), 67o

131. TAYLOR, P.E.: Laboratory tests for Australia (hepatitis associated) antigen and antibody Brit. med. Bull. Vol. 28 No. 2 (1972), 138

132. TRIPATZIS, I., HORST, H.G.: Detection of Australia-SH-antigen in urine Nature 231 (1971), 266

133. TURNER, G.C., WHITE, B.: SH-Antigen in haemodialysis associated virus Lancet 1969/II 121

134. UEHLINGER, E.: Die Bedeutung der Leberbiopsie im Rahmen der Tuberkulose Beitr. Klin. Tbk. 14o (1969), 224

135. URBANCZIK, G., PETERSEN, K.F., BLAHA, H.: Vergleichstudie: Streptomycin Isoniazid, (Ethambutol) gegenüber Rifampicin, Isoniazid, (Ethambutol) Beitr. Klin. Tbk. 145 (1971)

136. VÄRE, T.: Rifampicin, Ethambutol and Capreomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis Scand. J.Resp.Dis. Supplementum 87 (1974), 8

137. VISCHER, T.L.: Australia antigen and autoantibodies in chronic hepatitis
Brit. med. J. 197o/2 695

138. VYAS, G.N., SHULMAN, N.R.: Haemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis
Science 17o (197o), 332

139. WALLHÖFER, H., SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.: Synopsis der Leberkrankheiten. Lehrbuch und Atlas zur Diagnostik
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974

140. WALDORF, D.S., SHEAGREN, J.N., BLOCK, J.B., TRAUTMANN, J.R.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy
Lancet 1966/II 773

141. WÄRE, N.: Rifampicin in the treatment of resistant pulmonary tuberculosis
Scand. J. Resp.Dis. Supplementum 72 (1968), 113

142. WALSH, J.H., YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Radioimmunassay of Australia antigen
Vox Sang. 19 (197o), 217

143. WILLEMS, F.Th.C., KUNST, V.A.J.M., ROSIER, J.G.M.C.: Complement fixation test for Australia antigen
Lancet 197o/I 953

144. WRIGHT, R., Chronic hepatitis
Brit. med. Bull. Vol. 28 No. 2 (1972), 12o

145. WRIGHT, R., McCOLLUM, R.W., KLATSKIN, G.: Australia antigen in acute and chronic liver disease
Lancet 1969/II 117

146. ZUCKERMANN, A.J.: Hepatitis-associated antigen and viruses
North-Holland Publishing Company 1972

147. ZUCKERMANN, A.J., TAYLOR, P.E.: Persistence of the serum hepatitis (SH-Australia) antigen for many years
Nature 223 (1969), 81

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Ricken für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Ernst für seine Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 25. April 1947 wurde ich als Sohn des Lehrers Henry Sankat und seiner Ehefrau Carmen, geborene Persaud, ebenfalls Lehrerin in Corentyne Guyana geboren.

Von 1953 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Corentyne. Im September 1958 wechselte ich auf das Queen´s College in Georgetown über, wo ich im Juni 1966 die General Certificate of Education Advanced Level bestand. Im Oktober 1966 kam ich als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes nach Deutschland. Von Oktober 1966 bis April 1967 nahm ich an einem Lehrgang der deutschen Sprache im Goethe-Institut zu Boppard/Rhein teil.

Zum Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Hier bestand ich am 25. 3. 68 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 29.9. 69 die ärztliche Vorprüfung. Am 14. 2. 73 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Seit Mai 1973 bin ich als Medizinalassistent und später als Assistenzarzt im St. Josefs-Hospital zu Bochum tätig.

Lebenslauf